

Rassegna

Review

# Reinfezione da virus dell'epatite C nei pazienti sottoposti a trapianto epatico per cirrosi da HCV

**HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis**

Giuseppe Pasquale, Paolo Iannicelli, Salvatore Martini, Anna Rita Mogavero, Nunzio Caprio

Dipartimento di Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva, Sezione Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

## INTRODUZIONE

Il trapianto epatico rappresenta l'unica terapia per le epatopatie terminali croniche o acute rapidamente progressive e per numerose patologie congenite o metaboliche che interessano il fegato. Il trapianto deve essere preso in considerazione quando il paziente è ancora in condizione di tollerare l'intervento chirurgico e la malattia epatica è talmente avanzata da rendere poco verosimile una sopravvivenza prolungata senza la sostituzione dell'organo.

In questi ultimi anni si è verificata una continua e rapida evoluzione del "sistema trapianti" frutto del concorrere di numerosi fattori, tra cui la migliore selezione dei pazienti, la standardizzazione della tecnica chirurgica, l'utilizzo di una terapia immunosoppressiva più efficace e non ultimo lo sviluppo di un approccio interdisciplinare nella gestione dei pazienti sottoposti

a trapianto. Ciò nonostante, continuano ad essere presenti alcune aree grigie nella gestione del paziente trapiantato.

Infatti, se ad esempio, si considera che le principali cause di mortalità tardiva sono legate all'insorgenza di patologie acquisite dopo l'intervento, quali malattie cardiovascolari, neoplasie insorte de novo, recidiva della malattia epatica primitiva, si comprende l'importanza della conoscenza dei problemi medici post-trapianto ai fini del successo terapeutico (Figura 1) [1].

Le indicazioni consolidate al trapianto ortotopico di fegato nell'adulto sono riportate in figura 2.

Come si evidenzia dal diagramma, le cirrosi virali rappresentano le indicazioni più frequenti al trapianto: in particolare le cirrosi da HCV e da HBV, con o senza coinfezione da virus delta, rappresentano le indicazioni al trapianto rispettivamente nel 34,5% e nel 21,7% dei casi. Se-

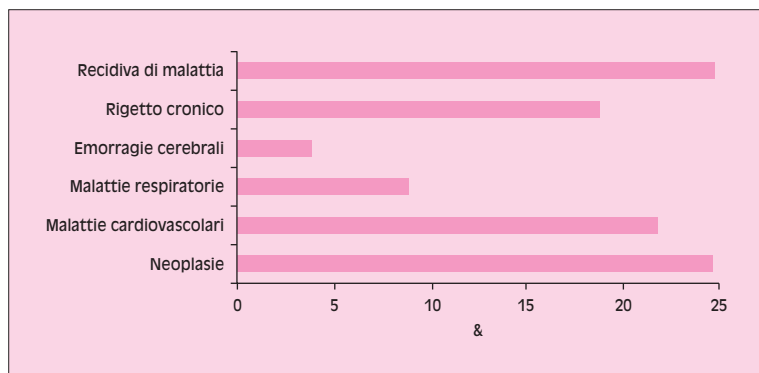


Figura 1 - Cause di mortalità tardiva (>3 anni) dopo trapianto di fegato.

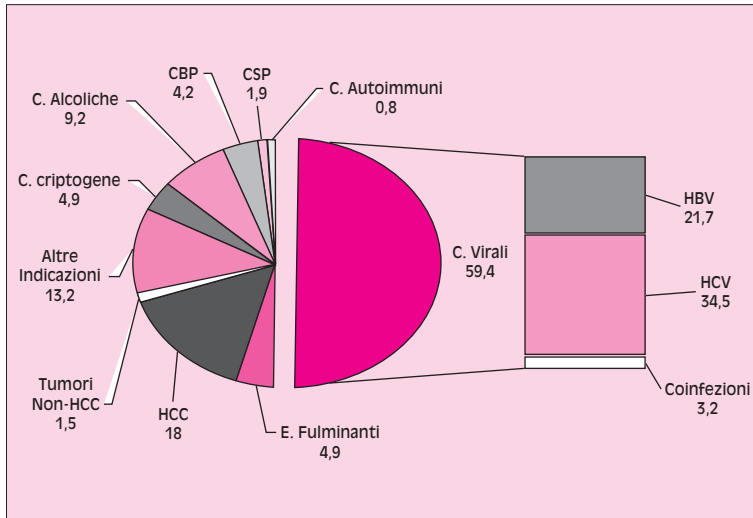


Figura 2 - Indicazioni al trapianto di fegato.

guono in ordine di frequenza il carcinoma epatocellulare le cirrosi alcool correlate, le epatopatie croniche ad impronta primitivamente colestatica, le cirrosi criptogenetiche e le epatiti fulminanti su base tossica o virale.

Per ciascuna delle indicazioni consolidate al trapianto di fegato è raccomandato il rispetto di precisi criteri minimi per l'iscrizione in lista di attesa: per le cirrosi, da qualsiasi eziologia, l'opzione trapianto comincia nei pazienti con un punteggio  $\geq 7$  secondo lo *score* di Child-Turcotte-Pugh o anche con un punteggio  $\leq 7$  se hanno presentato un episodio di scompenso recente (ascite, sanguinamento da varici, peritonite batterica spontanea).

Nei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi ad eziologia virale la ricorrenza dell'infezione costituisce l'evenienza più frequente e talvolta temibile nel post-intervento, in particolare nei pa-

zienti sottoposti a trapianto per cirrosi da HCV influenzando notevolmente i risultati a medio-lungo termine dell'intervento chirurgico e di conseguenza la sopravvivenza del paziente.

### LA REINFEZIONE DA HCV

La recidiva dell'infezione da HCV dopo trapianto di fegato si manifesta nel 100% dei pazienti che erano viremici nel periodo pre-trapianto.

La cinetica virale può mostrare *patterns* diversi, ma generalmente la *viral load* crolla in fase anepatica e nell'immediato post-trapianto per poi raggiungere e superare i livelli pre-trapianto già dopo le prime settimane [2, 3].

Sebbene nel paziente immunocompetente si possano avere remissioni spontanee di epatiti

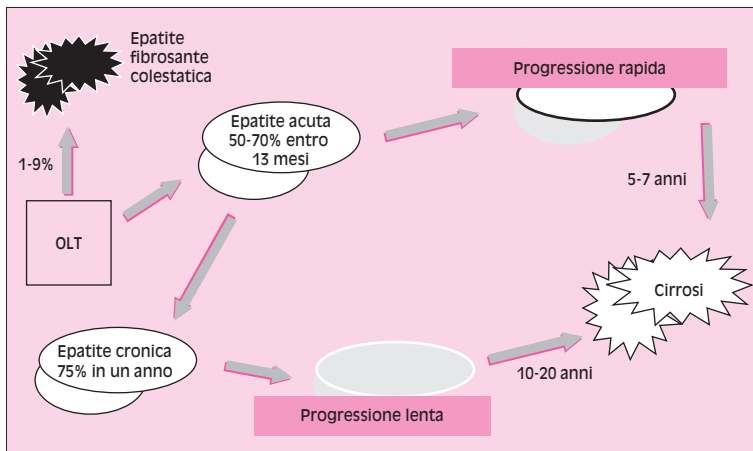
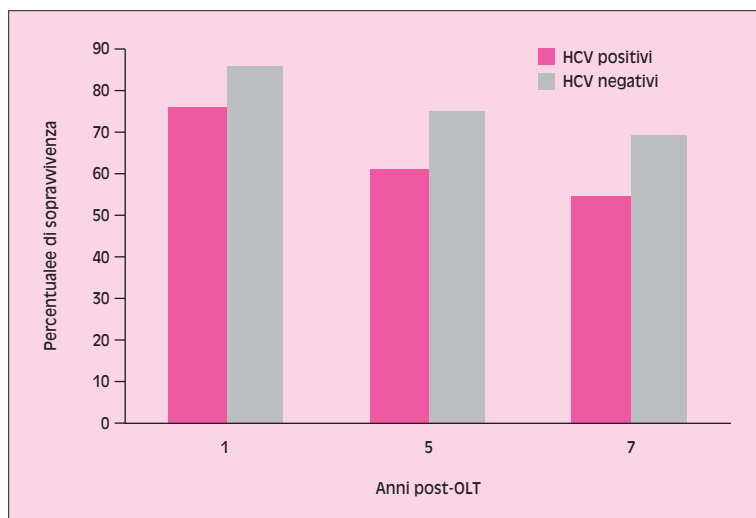


Figura 3 - Storia naturale della recidiva HCV post-OLT.



**Figura 4 - Sopravvivenza post-OLT in 522 pazienti.**

acute da HCV dal 15 al 30% dei casi, ciò non avviene mai nei trapiantati, nei quali, dopo reinfezione, l'epatite acuta evolve sempre in un'epatite cronica.

La storia naturale dell'epatite cronica da virus C è più rapida ed aggressiva rispetto a quella dei pazienti non trapiantati. La recidiva istologica si sviluppa nel 75-80% dei casi ed  $\frac{1}{3}$  dei pazienti con epatite progredisce a cirrosi entro 5-7 anni (Figura 3) [4, 5].

Un sottogruppo di pazienti (1-9%) sviluppa un'epatite colestatica fibrosante, rapidamente progressiva verso l'insufficienza epatica.

Diversi studi hanno evidenziato una relazione lineare tra grado di progressione della fibrosi e tempo trascorso dal trapianto. Berenguer, in uno studio condotto su 284 pazienti affetti da reinfezione da HCV e sottoposti a biopsie protocolari annuali, ha osservato un grado di progressione della fibrosi per anno significativamente più alto nella malattia post-trapianto rispetto a quello che si evidenzia nel paziente immunocompetente (0,2/anno versus 0,3/anno) [6].

Altrettanto rapido appare, dopo il trapianto, il decorso della cirrosi verso lo scompenso e l'insufficienza epatica che si manifesta con frequenza maggiore del 40% dopo 1 anno e maggiore del 60% dopo 3 anni dalla comparsa della cirrosi (nel paziente immunocompetente si ha scompenso con frequenza  $\leq 5\%$  dopo 1 anno e  $\leq 20\%$  dopo 5 anni) [7].

La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trapiantati con reinfezione da HCV è significativamente più bassa rispetto a quella dei pazienti HCV negativi. In uno studio su

522 pazienti cirrotici (di cui 283 affetti da cirrosi HCV correlata) sottoposti a trapianto tra il 1991 ed il 2000, è stata osservata una sopravvivenza nel gruppo HCV positivi nettamente inferiore rispetto al gruppo HCV negativi (77%, 61%, 55% versus 87%, 76%, 70% ad 1, 5, e 7 anni) (Figura 4) [5].

Questi dati trovano conferma in uno studio retrospettivo condotto da Forman su 11.036 pazienti sottoposti a trapianto tra il 1992 ed il 1998, di cui 6.597 HCV negativi (pazienti con cirrosi da altra eziologia) e 4.439 HCV positivi prima dell'intervento. Sono state tenute in considerazione quelle variabili "confondenti" ai fini del risultato, quali le caratteristiche del donatore, del ricevente e dei centri di trapiantologia, in cui sono stati effettuati gli interventi. Le conclusioni cui giunge Forman sono le stesse dello studio precedente: l'HCV influenza significativamente la sopravvivenza dei pazienti trapiantati [8].

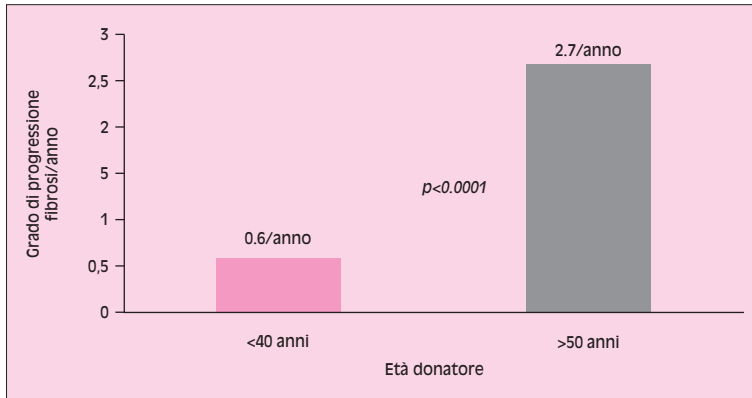
## ■ FATTORI DI RISCHIO PER LA RECIDIVA

I principali fattori di rischio di recidiva sono i seguenti:

*Fattori virologici:* aumento della viremia, maggiore frequenza dei genotipi 1 e 4, coinfezione con CMV, infezione con HBV.

*Fattori correlati al ricevente:* età avanzata, razza non bianca, diminuzione della risposta immune HCV specifica.

*Fattori correlati al donatore:* età avanzata, sesso F, insulto ischemico del graft, steatosi macrovescicolare.



**Figura 5** - Progressione della fibrosi post-OLT in rapporto all'età del donatore.

*Modalità di immunosoppressione:* boli di steroidi o uso di OKT3 per episodi di rigetto.

*Anno del trapianto:* ultima decade.

Numerosi studi hanno cercato di identificare quali fattori influiscano sulla progressione della malattia. Sfortunatamente, quasi tutti gli studi sono stati condotti su piccole coorti di pazienti e riferiti ai singoli centri. Inoltre differenti sono stati, nei vari centri, i protocolli immunosoppressivi (utilizzati in maniera non controllata) e diversi i criteri di monitoraggio clinico e biotico, della malattia. L'attenzione è stata posta, soprattutto, sui fattori virali e iatrogeni, poco è stato pubblicato sui fattori predittivi del donatore e del ricevente ai fini della severità della malattia.

Da sottolineare, in tale contesto, uno studio effettuato su una coorte di 56 pazienti affetti da recidiva da HCV post-trapianto in cui si è visto che l'età del donatore è tra i più importanti fattori di rischio in quanto influenza significativamente sia la velocità di progressione della fibrosi che il tempo di comparsa della cirrosi.

Infatti, nei pazienti che hanno ricevuto l'organo da donatori di età inferiore ai 40 anni, si è osservato una progressione della fibrosi di 0,6 unità per anno (score 0-6) e un intervallo di tempo per la comparsa della cirrosi di 10 anni. Invece, nei pazienti con *graft* provenienti da donatori di età superiore ai 50 anni, la progressione della fibrosi è stata di 2,7 unità per anno e si è evidenziato un intervallo libero dalla cirrosi di 2,2 anni. Si tratta di risultati che avranno nei prossimi anni importanti implicazioni nella selezione dei potenziali donatori (Figura 5) [9]. Infine, due recenti rapporti di due centri trapiantologici (Valencia e San Francisco) hanno mostrato una più veloce progressione della malattia nei pazienti sottoposti a trapianto negli ultimi anni [7, 8].

Le ragioni che spiegano il peggioramento dell'*outcome* possono essere ascritte in parte all'età più avanzata dei donatori e in parte all'uso di terapie immunosoppressive più potenti in fase di induzione, cui fa seguito una anomala ricostituzione della risposta immune [3, 10].

La manipolazione del sistema immunitario, per scongiurare il rigetto d'organo, sembra avere un ruolo preminente nell'evoluzione dell'infezione da virus C.

L'immunosoppressione, infatti, può facilitare la replicazione virale e modulare la risposta immune T linfocitaria CD4 e CD8 HCV specifica, che è fondamentale per il controllo a lungo termine dell'infezione virale in fase acuta.

Infatti, uno studio ha evidenziato in un gruppo di soggetti con recidiva di epatite C, che mostravano un'epatite lieve del *graft* ad un anno dal trapianto, una efficace risposta proliferativa CD4 HCV specifica, mentre nei pazienti in cui

**Tabella 1** - Effetti della immunosoppressione sulla *viral load* e sulla gravità di malattia.

	Effetti su <i>viral load</i>	Effetti sulla progressione di malattia
Steroidi	Aumento	Negativi
Ciclosporina	Non dimostrati	Controversi
Tacrolimus	Non dimostrati	Controversi
OKT3	Non dimostrati	Negativi
Anti-IL2 R Ab	Non dimostrati	Non noti
MMF	Controversi	Controversi
MMF+Anti IL2 RAb	Aumento	Negativi

si era avuta una rapida evoluzione verso la cirrosi ha evidenziato l'assenza di reattività CD4 virus specifica.

L'immunosoppressione, inoltre, se da un lato ha un ruolo cruciale nel post-operatorio per la prevenzione ed il trattamento degli episodi di rigetto, dall'altro ha un impatto poco chiaro sui risultati a lungo termine del trapianto. Non c'è una chiara evidenza che un determinato schema di induzione dell'immunosoppressione possa rappresentare la migliore opzione in tutti i pazienti sottoposti a trapianto.

Solo per pochi farmaci utilizzati nel trattamento del rigetto acuto quali steroidi e OKT3 (il cui uso nella pratica clinica è oggi superato dalla disponibilità di anticorpi monoclonali dotati di una maggiore specificità di azione) sono conosciuti gli effetti negativi sulla progressione della malattia; per altri, quali ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile, rapamicina, i dati disponibili sono contrastanti o insufficienti.

Ad esempio, molto promettenti appaiono gli anticorpi anti-recettore dell'IL-2 perché consentono di procrastinare l'uso, dopo il trapianto, degli inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) nei pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale, ma i loro possibili effetti negativi sulla reinfezione da HCV necessitano di essere verificati.

Gli effetti noti, controversi o non dimostrati dei vari farmaci immunosoppressivi sulla *viral-load* e sulla progressione della malattia sono riportati in Tabella 1 [11, 12].

## ■ DIAGNOSI

Indagini virologiche e sierologiche: la misurazione dei livelli di HCV-RNA risulta essere più utile per il monitoraggio dell'eventuale terapia della recidiva di epatite C che per la sua diagnosi. Scarse sono le evidenze che correlano la precoce reinfezione del *graft* e l'aumento della viremia con l'aumento degli enzimi epatici.

In genere i livelli sierici di HCV-RNA tendono ad aumentare nelle settimane successive al trapianto per raggiungere un plateau dopo circa un mese su valori da 10 a 100 volte maggiori a quelli osservati nel pre-trapianto [2].

Gli anticorpi anti-HCV compaiono diverse settimane dopo l'infezione acuta e quindi un esame negativo non esclude una recente infezione. Inoltre esiste una quota rilevante di pazienti viremici senza evidenza di malattia epatica ed una quota di pazienti con evidenza di

epatite cronica attiva o di cirrosi e aminotransferasi nella norma.

Enzimi epatici: l'aumento delle aminotransferasi si verifica nei  $\frac{2}{3}$  dei pazienti in un periodo variabile da 1 a 3 mesi dopo il trapianto ed in alcuni casi è associato ad un moderato aumento dei livelli di bilirubina; si tratta di un indice aspecifico sia perché il loro innalzamento può essere ascritto a cause diverse dall'epatite, sia perché presenta scarsa correlazione con la gravità clinica della malattia.

Sebbene molti studi abbiano tentato di correlare il *timing* dell'iniziale aumento dei livelli sierici di aminotransferasi al rischio di sviluppo di fibrosi rapidamente progressiva, sembra non esserci accordo in tal senso [13].

Le ragioni sono da ricercare nel fatto che, in molti centri, la conferma istologica per differenziare la recidiva da HCV dal rigetto acuto del *graft* non è costantemente praticata. Questi eventi sono empiricamente trattati con boli di corticosteroidi ed è evidente che i livelli di aminotransferasi, dopo trattamento farmacologico, generalmente aumentano in entrambi i casi. Dato che gli steroidi stimolano la progressione della fibrosi, è prudente confermare con la biopsia il sospetto di rigetto anziché effettuare un trattamento empirico.

La diagnosi di recidiva di epatite C si basa principalmente sulla biopsia epatica, utile, sia quando vi sia un sospetto clinico, sia quando il paziente presenti indici epatici non alterati. È necessaria sia nell'immediato post-trapianto che più tardivamente, per valutare l'entità di un eventuale danno epatico nel tempo. È giusto sottolineare che nelle prime settimane dopo il trapianto è difficile osservare differenze a livello istologico tra *grafts* infetti e non. Un più distinto quadro biochimico ed istologico è osservabile dopo 1-3 mesi dall'intervento.

Le linee guida attuali sottolineano che la biopsia deve essere effettuata annualmente in tutti i pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi HCV, in caso di recidiva di infezione da HCV, anche in presenza di transaminasi normali. Essa non è giustificata nel paziente trapiantato con funzione epatica normale e negatività per anti-HCV [14].

### *Problemi diagnostici*

La reinfezione da HCV pone frequentemente problemi di diagnosi differenziale con il rigetto acuto (dopo 5 giorni-6 settimane) e cronico (dopo 60-90 giorni) del *graft*, laddove per rigetto si intende un'infiammazione d'organo in-

dotta da un'incompatibilità genetica tra donatore e ricevente, che interessa primariamente i dotti biliari e l'endotelio vascolare, incluse le vene portali, le venule epatiche ed occasionalmente l'arteria epatica.

Bisogna distinguere il rigetto biologico dal rigetto acuto clinicamente rilevante: il primo può precedere l'adattamento del ricevente al *graft*, il secondo, invece, è caratterizzato da alterazioni biochimiche ed istologiche di danno epato-biliare e talvolta presenta manifestazioni cliniche. I segni biochimici, quali aumento degli indici di colestasi (bilirubina, ALP,  $\gamma$ GT), gli indici di citonecrosi (ALT, AST) ed i segni clinici quali febbre, malessere, subittero ed epatomegalia hanno bassa specificità e sensibilità per la diagnosi di rigetto acuto. Pertanto la diagnosi differenziale richiede necessariamente una conferma istologica.

La diagnosi differenziale tra i vari tipi di rigetto è di particolare importanza perché, se da un lato il rigetto acuto lieve può non richiedere terapia immunosoppressiva addizionale, il rigetto acuto moderato-grave, richiedendo come terapia boli intravenosi (metilprednisolone 1 g/die seguito da una progressiva diminuzione dello steroide per os), può avere un forte impatto negativo sulla evoluzione della recidiva di epatite C come già sottolineato in precedenza [15].

Nel rigetto cronico, il danno dei dotti biliari, delle arterie e delle vene epatiche è irreversibile: può trattarsi dell'evoluzione di un episodio di rigetto acuto oppure può non essere preceduto da una chiara diagnosi di una manifestazione acuta.

Data la bassa specificità e sensibilità dei test biochimici (bilirubina, ALP,  $\gamma$ GT, aminotransferasi) e clinici, l'indagine biptica assume particolare importanza. Ciò nonostante, talora, il quadro istologico, potendosi manifestare con una prevalenza del danno biliare ed arteriolare o della fibrosi perivenulare, può essere confuso con la recidiva di epatite virale con carattere colestatico [16].

Infatti, come riferito nella storia naturale della malattia, in un piccolo numero di pazienti ( $\leq 10\%$ ) la reinfezione da HCV si manifesta con un'epatite colestatica fibrosante rapidamente progressiva.

Essa è caratterizzata da un ittero ingravescente (bilirubina  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ), colestasi (ALP  $\geq 500\text{U/L}$ ,  $\gamma$ GT  $\geq 1000\text{U/L}$ ), alti livelli sierici di HCV-RNA e dal punto di vista istologico da una marcata proliferazione duttale, senza una

significativa infiammazione lobulare [17].

Tale complicanza si manifesta entro 1-3 mesi dal trapianto e porta all'insufficienza epatica entro 6 mesi. La patogenesi di tale sindrome rimane poco chiara anche se, da alcune osservazioni, emerge che l'eccessiva immunosoppressione potrebbe giocare un ruolo importante.

Vi sarebbe, infatti, una ridotta risposta immunitaria all'HCV (con spostamento verso una risposta linfocitaria Th2) che in questi casi può replicare senza andare incontro a mutazioni; infatti in questi pazienti il virus HCV mostra una scarsa eterogeneità genomica [18].

L'ipotesi della immunosoppressione come causa di epatite colestatica fibrosante è avvalorata dal suo riscontro soprattutto in soggetti sottoposti a trattamenti per rigetto acuto con anticorpi monoclonali (OKT3) o con alte dosi di corticosteroidi.

La terapia di questa sindrome rimane incerta: il trattamento è basato sull'utilizzo dell'IFN e ribavirina e sulla riduzione del regime immunosoppressivo del post-trapianto [19]. I risultati sono scarsi a causa dell'alta viremia e della debole risposta immunitaria specifica del paziente al virus.

Anche l'*outcome* del ritrapianto è deludente per la frequente comparsa di sepsi che riflette le critiche condizioni del paziente prima dell'intervento.

## ■ TERAPIA

Nonostante le numerose opzioni terapeutiche proposte, a tutt'oggi la terapia della recidiva di epatite C è scarsamente efficace.

I *trials* clinici sull'argomento sono difficili da interpretare dato lo scarso numero dei campioni, il diverso tempo d'inizio della terapia, la variabilità nella posologia dei farmaci antivirali somministrati e nella durata del trattamento farmacologico.

Inoltre solo pochi *trials* sono prospettici, randomizzati, controllati.

Le maggiori controversie sulla terapia della reinfezione da HCV sono riferibili da un lato a quale sia il momento più opportuno nella storia naturale della malattia per intervenire farmacologicamente (TIMING), dall'altro a quali siano i pazienti da sottoporre a trattamento (TARGET). Le opzioni terapeutiche prendono in considerazione questi 3 momenti fondamentali:

1. Terapia antivirale pre-trapianto.
2. Prevenzione della recidiva epatitica (tratta-

mento pre-emptive).

### 3. Trattamento della recidiva epatitica.

## ■ TERAPIA ANTIVIRALE PRE-TRAPIANTO

L'obiettivo del trattamento nei pazienti HCV positivi che sono in attesa di trapianto è quello di eradicare l'infezione o di ridurre la viremia per prevenire la recidiva post-trapianto.

Questo approccio terapeutico, basato sulla somministrazione di interferone e ribavirina, può essere tentato nei pazienti con cirrosi compensata (classe A Child-Turcotte-Pugh) o in quelli portatori di piccolo carcinoma immessi in lista di attesa.

Controversa è invece l'indicazione al trattamento anti-virale pre-trapianto nel paziente cirrotico in classe B-C Child-Turcotte-Pugh per l'elevato rischio di mielosoppressione, infezione e la scarsa tollerabilità alla terapia. Alcuni studi recenti hanno comunque documentato che, in questi, il trattamento anti-virale con IFN- $\alpha$  e ribavirina condotto per alcuni mesi prima del trapianto può consentire di ottenere la negativizzazione dell'HCV-RNA al momento dell'intervento nel 30-60% dei casi e che ciò si assocerebbe nel 20% dei casi ad assenza di recidiva post-trapianto [20].

A tal proposito, si sottolinea uno studio effettuato da Forns su 30 pazienti cirrotici HCV positivi (25% genotipo 1B), in attesa di trapianto, di cui 15 in classe A Child-turcotte-Pugh, 15 in classe B-C. Essi sono stati sottoposti ad un trattamento con IFN  $\alpha$ -2b 3MU/giorno + Ribavirina 800 mg/giorno quando il tempo previsto per il trapianto era meno di 4 mesi. Il tempo medio del trattamento è stato di 12 settimane. Nel 30% dei pazienti si è avuta la *clearance* dell'HCV-RNA; nel 43% dei pazienti la *viral-load* si è ridotta in misura  $\geq 2$  log durante la terapia.

Fattori predittori positivi di risposta virologica sono stati: bassa *viral-load* iniziale, rapida negativizzazione dell'HCV-RNA, genotipo non 1. Dei pazienti *responders* (HCV-RNA negativi) e sottoposti successivamente a trapianto di fegato, 6 (20%) non hanno avuto recidiva dopo un *follow-up* di 46 settimane [21].

In un secondo studio, pubblicato da Everson e coll., non sono emersi risultati sovrapponibili: una coorte di 102 pazienti con cirrosi scompensata HCV correlata, in lista di attesa per trapianto epatico (50% dei quali in classe Child A e 77% con genotipo 1b), è stata trattata con dosi

lentamente crescenti di IFN  $\alpha$ -2b e ribavirina fino a posologie di 3 MU/giorno di IFN e di 1-1, 2 grammi/giorno di ribavirina (se tollerati) e mantenute per un anno.

Solo nel 20% dei pazienti trattati si è osservata una risposta virologica sostenuta (SVR) ed il dato rilevante è che in nessuno tra i 10 pazienti *responders* sottoposto a trapianto si è osservata reinfezione da HCV [22].

I risultati di tali pubblicazioni, da un lato, indicano come principale target di questa strategia terapeutica quei pazienti cirrotici compensati che presentano un buon profilo virologico (genotipo non 1, bassa carica virale), dall'altro non chiariscono quale sia il *timing* ottimale e la durata più opportuna per il trattamento farmacologico.

Va comunque rilevato che, ottenere la *clearance* dell'HCV-RNA prima del trapianto con terapia combinata (IFN+Ribavirina) previene, in alcuni pazienti, la reinfezione post-intervento.

## ■ TRATTAMENTO PRE-EMPTIVE

Per prevenzione della recidiva epatitica si intende il trattamento precoce della reinfezione del *graft*, cioè entro le prime 2-4 settimane. Il razionale di tale trattamento è basato sul fatto che l'infezione del *graft* è ubiquitaria e sull'osservazione che nel soggetto non trapiantato la terapia nell'infezione acuta da HCV è più efficace che in quella cronica. Quest'ultima osservazione, comunque, estesa per semplice analogia ai soggetti trapiantati non è esente da critiche. Inoltre, da un punto di vista teorico, eliminare il virus prima che il danno epatico si verifichi è una buona strategia terapeutica.

Il trattamento può essere effettuato con l'interferone in monoterapia o con terapia combinata IFN + ribavirina per una durata di 24-48 settimane. In due *trials* randomizzati, l'uso di interferone in monoterapia non ha mostrato alcun beneficio in termini di risposta virologica [23, 24]. Altri studi, effettuati con la terapia combinata, hanno evidenziato che in una modesta quota di pazienti (fino al 33%) si può ottenere la negativizzazione dei livelli di HCV-RNA un anno dopo il trapianto ed un certo beneficio istologico (recidiva più tardiva o minore severità istologica) [25].

Alcuni studi effettuati con trattamento *pre-emptive* sono riportati in tabella 2.

Purtroppo, però, la terapia *pre-emptive* presenta numerosi limiti, primo fra tutti la scarsa tolle-

**Tabella 2 - Studi su trattamenti pre-emptive.**

<i>Autore</i>	<i>N. pz.</i>	<i>Inizio terapia</i>	<i>Terapia</i>	<i>SVR (%)</i>
Singh '98	24	dopo 3 sett.	IFN vs. controlli	0/0
Sheiner '98	86	dopo 2 sett.	IFN vs. controlli	0/0
Mazzaferro '03	43	entro 4 sett.	IFN vs IFN+RIBA	13% vs. 33%

ranza da parte dei pazienti al trattamento il che comporta una riduzione della dose o la sua sospensione con drop-out fino al 50%.

Inoltre nell'immediato post-operatorio ci sono problemi di farmacocinetica per i bassi livelli proteici, la ridotta funzione epatica e renale e per il sequestro di liquidi nel cosiddetto terzo spazio.

È ipotizzabile che l'utilizzo di fattori di crescita ematopoietici possa in futuro migliorare l'efficacia di questa strategia terapeutica.

Infine bisogna sottolineare che estendere il trattamento *pre-emptive* a tutti i pazienti, espone al rischio di trattare quella sottopopolazione di pazienti, che presenta una recidiva da HCV con decorso benigno. Infatti la terapia *pre-emptive* sembra giustificata solo in quei pazienti che presentano *outcomes* sfavorevoli quali epatite colestatica o grave attività necrotico-infiammatoria documentate con le prime biopsie post-trapianto.

## ■ TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA EPATITICA

I dati pubblicati sono estremamente eterogenei. Tuttavia, da essi si possono individuare quattro possibilità terapeutiche:

*Ribavirina in monoterapia*: induce una significativa e transitoria riduzione delle aminotransfe-

ras, ma ha uno scarso effetto sulla viremia e sulla progressione della malattia [26, 27].

*IFN in monoterapia*: induce una bassa risposta virologica sostenuta (SRV: 3-7%); inoltre, l'IFN può provocare comparsa di rigetto in corso di trattamento [26, 28].

*IFN+Ribavirina in terapia combinata*: si è rivelata superiore rispetto alle altre in termini di efficacia, anche se non sempre tollerata per gli effetti collaterali ematologici e per la ridotta funzionalità renale del paziente. Dagli studi pubblicati si evidenzia che la riduzione o sospensione della terapia si è resa necessaria in circa il 50% dei casi, che la terapia combinata induce una risposta virologica a fine trattamento fino al 44%, ma che solo il 19% (valore medio) dei pazienti presenta una risposta virologica sostenuta (SVR) [29-41].

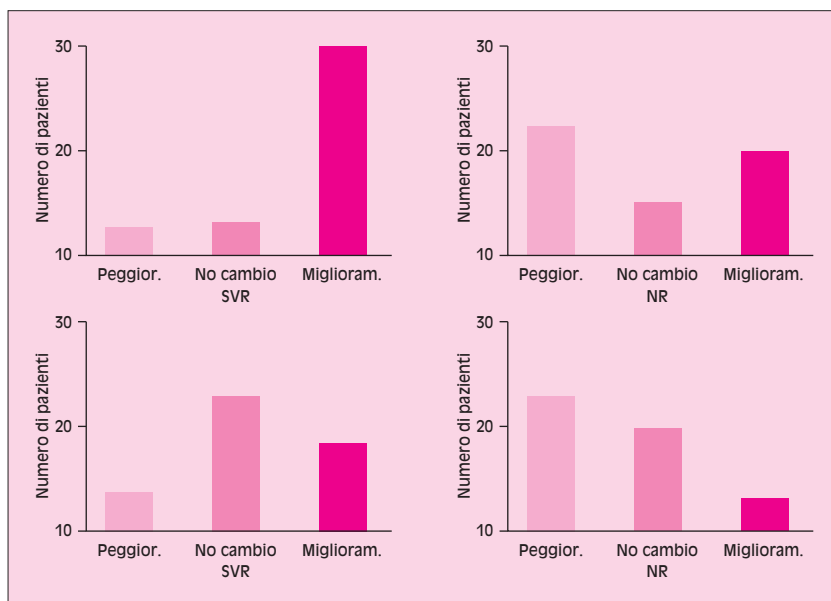
Alcuni dei principali studi effettuati con terapia combinata sono riportati in Tabella 3.

Come *end-point* per valutare l'efficacia di tale trattamento è stata considerata anche la risposta istologica alla terapia: il valore dei risultati è limitato dal fatto che gli studi sono stati effettuati su piccole coorti di pazienti (mediamente 30 pazienti). Nella maggior parte degli studi è stata osservata una riduzione dell'attività necrotico-infiammatoria ed una stabilizzazione della fibrosi nei pazienti trattati che hanno mostrato una risposta virologica sostenuta. Tali cambiamenti istologici sono stati osservati at-

**Tabella 3 - Principali studi sulla terapia combinata.**

<i>Autore</i>	<i>N. pz.</i>	<i>Terapia</i>	<i>SVR (%)</i>
Menon '02	26	IFN+RBV	23%
Firpi '02	54	IFN+RIBA	30%
Lavezzo '02	57	IFN+RIBA (6/12 mesi)	22%/17%
Shakil '02	38	IFN+RIBA	7%
Samuel* '03	52	IFN+RIBA vs placebo	21% vs 0%
Bizollon '03	21	IFN+RIBA	24%
*studio randomizzato			





**Figura 6** - Terapia e progressione della malattia.

**Tabella 4** - Studi sul trattamento di reinfezione da HCV post-trapianto epatico

Autore	N. pz.	Terapia	SVR (%)
Mukherjee '03	39	Peg-IFN+RBV	31%
Rgz. -Luna '04	19	Peg-IFN+RBV	26%
Dumortier '04	20	Peg-IFN+RBV	45%
Neumann '04	25	Peg-IFN+RBV	36%

traverso *follow-up* protocollari della durata di 2-5 anni [32, 34, 35] (Figura 6).

*IFN pegilati*: sono disponibili ancora pochi dati (derivanti da studi pilota) sull'efficacia e tollerabilità dell'IFN pegilato sia in monoterapia che in combinazione con ribavirina.

Allo stato attuale, questo regime terapeutico documenta una maggiore probabilità di risposta virologica sostenuta (SVR: 23-45%) rispetto alla terapia convenzionale. La scarsa tollerabilità al trattamento rimane un problema che limita fortemente la terapia.

Infatti, in questi pazienti, la risposta alla terapia combinata è accompagnata da effetti collaterali più frequenti e più severi rispetto ai soggetti immunocompetenti.

Inoltre, è difficile confrontare gli studi pubblicati in quanto non sempre sono specificati alcune variabili che condizionano i risultati quali l'intervallo di tempo che intercorre tra il trapianto e l'inizio della terapia, i criteri per la riduzione o la sospensione del trattamento farmacologico, la percentuale di pazienti che pre-

senta recidiva da HCV genotipo 1b [36-39]. Alcuni degli studi presenti in letteratura sono riportati in Tabella 4.

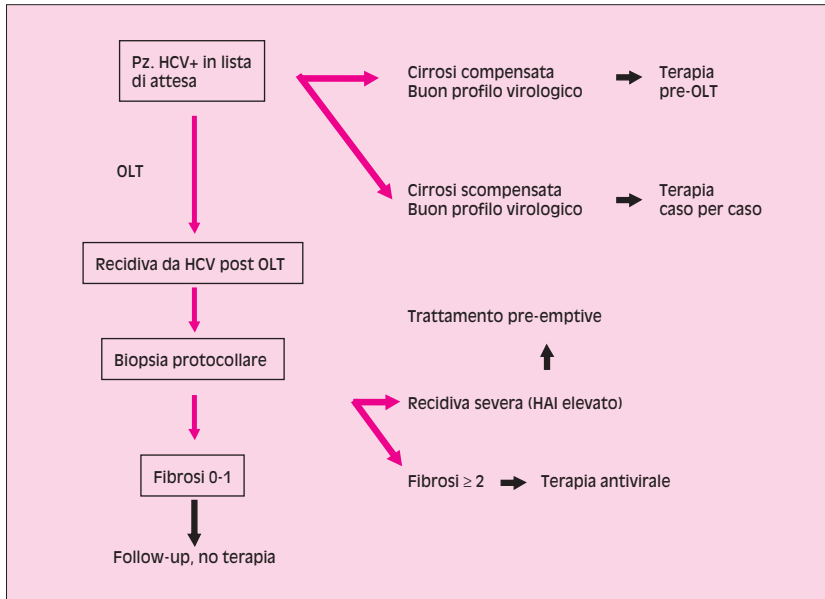
### ■ PROBLEMI NEL "MANAGEMENT" DELLA REINFEZIONE DA HCV

In tema di trattamento della recidiva da HCV i punti che restano oscuri e/o controversi sono numerosi:

- 1) Quando iniziare la terapia? *Timing*
- 2) Quali pazienti devono essere sottoposti a trattamento farmacologico? *Target*
- 3) Qual è la durata ottimale del trattamento farmacologico?
- 4) Qual è la dose ottimale del Peg-IFN e della Ribavirina (strategia terapeutica più efficace) nel trattamento della reinfezione da virus C?

#### *Timing e target*

Dato che, come già visto in precedenza, il trattamento *pre-emptive* non è scevro da rischi ed ha



**Figura 7 -** Algoritmo di prevenzione e/o trattamento della recidiva.

limiti ben precisi, il modo migliore per decidere quale sia il momento più opportuno per iniziare il trattamento della recidiva da HCV sarebbe quello di effettuare uno stretto monitoraggio istologico, oltre che biochimico e sierologico, per valutare la reale necessità di un trattamento anti-virale precoce.

Infatti, nella maggior parte dei centri trapiantologici la strategia terapeutica più comune è quella di cominciare il trattamento antivirale molti mesi dopo il trapianto e di riservarlo a quei pazienti in cui il danno istologico e la progressione della malattia sono ben documentabili con la biopsia epatica.

Neuberger suggerisce di cominciare il trattamento quando si è avuta lo sviluppo di fibrosi moderata (Metavir score 1), altri autori quando la fibrosi ha raggiunto uno stadio più avanzato (Metavir score 2-3) [40].

#### *Dose e durata del trattamento*

I dati disponibili sulla durata ottimale del trattamento della reinfezione da virus C nel soggetto trapiantato sono limitati.

Nel soggetto immunocompetente la durata della terapia dell'epatite cronica da HCV è stabilita sulla base del genotipo virale, poiché genotipi differenti hanno una diversa patogenicità ed una sensibilità non sovrapponibile al trattamento farmacologico [41, 42].

Invece si tende a trattare i pazienti trapiantati con reinfezione da virus C per una durata di 12 mesi dato che solo uno studio (peraltro con-

dotto su piccola scala) suggerisce risultati analoghi per trattamenti della durata di un anno o di sei mesi [34].

Molto scarsi sono anche i dati disponibili riguardo alla possibilità di prolungare la terapia nei pazienti trapiantati con fibrosi severa o nei pazienti non responders virologici.

#### *Posologia*

La *Food and Drug Administration* ha approvato la dose di PEG  $\gamma$ -2a 180  $\mu$ g/settimana o PEG  $\gamma$ -2b 1, 5  $\mu$ g/kg/settimana in associazione con la ribavirina per il paziente immunocompetente.

Poiché *trials* clinici con Peg-IFN in monoterapia evidenziano che la lieve riduzione dei dosaggi del farmaco compromette solo parzialmente l'efficacia in termini di risposta terapeutica e data la maggiore sensibilità dei pazienti trapiantati alla mieloinibizione da Peg-IFN, lo schema posologico consigliato è il seguente [43, 44]:

Ribavirina 600-800 mg/die +  
PEG  $\gamma$ -2a 135  $\mu$ g/settimana

o

Ribavirina 600-800 mg/die +  
PEG  $\gamma$ -2b 1  $\mu$ g/kg/settimana

A conclusione di questa disamina sulla terapia della reinfezione da HCV nei soggetti trapiantati, date le incertezze su quale sia il trattamento ottimale, di seguito viene riportato un algoritmo proposto per orientare le scelte terapeutiche in questi pazienti [45] (Figura 7).

## ■ RITRAPIANTO: UN ULTERIORE POSSIBILITÀ TERAPEUTICA?

In Italia, tra il 1983 ed il 1999, sono stati effettuati 297 ritrapianti, pari all'8,9% del totale dei trapianti di fegato effettuati nello stesso periodo [46]. Il ritrapianto per recidiva di malattia HCV-correlata costituisce un tema di grande attualità, considerando che la cirrosi da HCV rappresenta circa il 40% delle indicazioni al trapianto e che non sono disponibili strategie terapeutiche molto efficaci per prevenire la reinfezione del *graft*, come precedentemente discusso. Bisogna sottolineare che, nei pazienti HCV positivi, la recidiva di malattia epatica da HCV rappresenta la causa dell'insufficienza epatica e della necessità del ritrapianto solo in una minoranza di casi, mentre più frequentemente, in presenza di concausa, ne rappresenta un aggravante. Le indicazioni al ritrapianto nel paziente affetto da reinfezione da HCV non sono chiare poiché non esistono dati conclusivi che dimostrino che l'evoluzione dell'epatite C dopo il ritrapianto sia analoga a quella del primo intervento. Di certo, alcune condizioni quali la recidiva precoce di malattia ed in particolare la forma colestatica fibrosante impongono particolare cautela nel porre l'indicazione al ritrapianto a causa della minor probabilità di successo che si riscontra in questi casi.

Numerosi studi retrospettivi hanno investigato i fattori prognostici negativi per la sopravvivenza dopo ritrapianto. Da tali studi emerge che il fattore principale condizionante la sopravvivenza dopo il ritrapianto è la gravità clinica del paziente al momento dell'intervento [47]. Infatti, il ritrapianto in elezione, con paziente non grave, ha prognosi migliore di quello in urgenza e simile a quella del primo trapianto (sopravvivenza a due anni: 80% *versus* 40%) [48]. Per tale motivo, i pazienti con MELD score superiore a 25 non dovrebbero essere ritrapiantati. Per i pazienti con recidiva da

HCV si discute sulla possibilità di assegnare un punteggio "aggiuntivo" poiché è stata osservata una prognosi migliore se i pazienti sono ritrapiantati con MELD score inferiore a 25.

Comunque il ritrapianto, come opzione terapeutica aggiuntiva per la reinfezione da HCV, quando la terapia medica fallisce, rappresenta una possibilità (gravata da un dibattito etico molto acceso) talvolta più teorica che reale a causa del ridotto numero di *graft*, nemmeno sufficienti a garantire una opportunità a chi non l'ha mai avuta.

## ■ PROSPETTIVE FUTURE

Nuove strategie antivirali cominciano ad emergere in questi ultimi anni e sono testate in trials clinici sull'uomo. Si tratta di un'area d'intensa ricerca che ha come obiettivo la creazione di nuovi farmaci che agiscano su molecole e meccanismi fondamentali per la replicazione del virus C. Tra questi i più promettenti appaiono gli inibitori di enzimi virali (quali proteasi, elicasi, polimerasi) seguiti dagli oligonucleotidi con attività ribonucleasica che legano e distruggono sequenze specifiche sull'RNA virale [49].

Parallelamente, si sta sviluppando un'altra linea di ricerca che esplora una diversa strategia terapeutica: l'utilizzo di farmaci che preven- gono il danno epatico causato dall'infezione cronica da HCV. Si tratta di farmaci che inibiscono l'infiammazione (IL-10, Ab anti-TNF) o che riducono la fibrosi (IFN $\gamma$ , IL-10). L'uso di questi ultimi agenti potrebbe essere problematico per il loro effetto immunodeprimente che può favorire la replicazione virale.

È stato visto, infatti, che brevi trattamenti con l'IL-10 determinano una riduzione dei livelli di TNF (fattore di necrosi tumorale) e di conseguenza una riduzione dell'infiammazione epatica e della fibrogenesi; trattamenti più prolungati non riducono l'infiammazione a causa de-

**Tabella 5 -** Principali argomenti di indagine e ricerca nei prossimi anni

• Analizzare il miglior regime terapeutico per i pazienti. in lista di attesa per OLT.
• Studi prospettici per identificare i fattori predittivi di recidiva severa post-OLT.
• Studi prospettici per confrontare i diversi regimi immunosoppressivi nel paziente trapiantato.
• Trials randomizzati per valutare le diverse strategie terapeutiche nel paziente. con recidiva da HCV post OLT (durata, dose).
• Valutare le nuove strategie terapeutiche nei pz. che non rispondono ai trattamenti già consolidati.

gli elevati livelli di HCV-RNA che neutralizzano l'effetto benefico del farmaco.

Infine, sempre tra i farmaci con un possibile effetto anti-fibrotico, meritano di essere menzionati gli inibitori del sistema renina-angiotensina (SRA). Il razionale di un loro potenziale utilizzo consiste nel fatto che l'angiotensina II ha un'azione pro-fibrotica nel cuore e nel rene ed è ben dimostrato che il blocco del SRA riduce il danno in questi organi [50]. Da questo deriva il crescente interesse per lo studio degli effetti del SRA sulla fibrosi epatica. Anche se i dati su tale argomento sono davvero molto limitati, è stato pubblicato uno studio retrospettivo condotto su 152 pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi HCV-correlata: alcuni sono

stati trattati con inibitori dell'SRA o con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, altri non hanno ricevuto tale trattamento. È stata osservata una incidenza di fibrosi avanzata (fibrosi a ponte o cirrosi) significativamente più bassa tra i pazienti che sono stati trattati (20% *versus* 55%) dopo un *follow-up* di 55-82 mesi. Questi dati, sebbene molto interessanti, necessitano di essere validati con ulteriori studi [51].

Le principali questioni che saranno oggetto della ricerca dei prossimi anni per giungere ad un miglioramento del trattamento della reinfezione da HCV nel paziente sottoposto a trapianto ortotopico di fegato sono riportate in tabella 5.

*Key words:* HCV, recurrence, IFN, ribavirine

## RIASSUNTO

Le cirrosi virali rappresentano le indicazioni più frequenti al trapianto di fegato. Quelle HCV-correlate costituiscono l'eziologia più comune. La recidiva dell'infezione è la principale causa di mortalità tardiva nei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi da HCV. Essa si manifesta nel 100% dei pazienti che erano viremici nel periodo pre-trapianto. La recidiva istologica si sviluppa nel 75-80% dei casi ed 1/3 dei pazienti con epatite cronica post-trapianto progredisce a cirrosi entro 5-7 anni. Un sottogruppo di pazienti sviluppa un'epatite colestatica fibrosante rapidamente progressiva verso l'insufficienza epatica. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trapiantati per cirrosi da HCV è significativamente inferiore rispetto a quella dei pazienti trapiantati per cirrosi da altra eziologia. Molteplici sono i fattori di rischio di recidiva che

hanno un ruolo nella progressione della malattia in corso di reinfezione da virus C: fattori virologici, caratteristiche del ricevente, caratteristiche del donatore, modalità di immunosoppressione. Numerose sono le opzioni terapeutiche per prevenire e trattare la recidiva da HCV. La terapia più efficace è rappresentata dall'associazione dell'IFN con la ribavirina. Gli studi con Peg-IFN documentano una maggiore probabilità di risposta virologica sostenuta (SVR) rispetto a quelli condotti con l'IFN standard ma la scarsa tollerabilità del paziente ne limita l'uso. In tema di terapia della reinfezione da HCV molti sono i punti oscuri ed ancora da chiarire: il momento d'inizio della terapia ("timing"), i pazienti da sottoporre a trattamento ("target"), la durata e la dose ottimale del trattamento farmacologico.

## SUMMARY

*Cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV) infection is now the most frequent indication for orthotopic liver transplantation (OLT). Recurrence of hepatitis C infection is the major cause of late mortality in patients undergoing OLT for hepatitis C cirrhosis. Recurrent HCV infection develops in 100% of patients HCV + in pre-transplantation time. Histological recurrence occurs in 75-80% of patients after OLT: 1/3 of them progress to allograft cirrhosis within 5-7 years. Cholestatic hepatitis C develops in a sub-group of patients who progresses rapidly to graft failure.*

*As a result of this accelerated course of HCV infection, long-term graft and patient survival are significantly reduced in patients undergoing OLT for HCV-related cirrhosis compared with other groups. Moreover, sev-*

*eral recurrence's risk factors have been described as predictors of disease severity including those related to the virus, the host, the donor. There are numerous therapeutic strategies to prevent and to treat HCV disease recurrence after OLT. The most common strategy to treat HCV infection post-OLT is based on interferons and ribavirine. Even if clinical trials have shown that the combination of ribavirine with Peg-interferons is more effective than its association with standard interferons, the use of Peg-interferons in transplanted patients is limited by the side-effects of the drug. About treatment of hepatitis C virus infection in the allograft dark and not still cleared points are a lot: the timing and the target of therapy, the dose and duration of pharmacological treatment.*

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Pruthi J., Medkiff K.A., Esrason K.T. et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 7, 811-815, 2001.
- [2] Garcia-Retortillo M., Forns X., Feliu A. et al. Hepatitis C kinetics during and immediately after transplantation. *Hepatology* 35, 680-687, 2002.
- [3] Ballardini G., De Raffaele E., Groff P. et al. Timing of reinfection and mechanism of hepatocellular damage in transplanted HCV-infected liver. *Liver Transpl.* 8, 10-20, 2002.
- [4] Neumann U.P., Berg T., Bahra M., Puhl G., Guckelberger O., Langrehr J.M., Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 77, 226-231, 2004.
- [5] Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 32, 852-858, 2000.
- [6] 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* 36, 202-210, 2002.
- [7] Berenguer M., Ferrell L., Watson J. et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J. Hepatol.* 32, 673-684, 2000.
- [8] Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A., Feldman H.I., Lucey M.R. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122, 889-896, 2002.
- [9] Wali H., Harrison R.F., Gow P.J., Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51, 248-252, 2002.
- [10] Wali M.H., Heydtmann M., Harrison R.F., Mutimer D.J. Outcome of liver transplantation for patients infected by hepatitis C, including those infected by genotype 4. *Liver Transpl.* 9, 796-804, 2003.
- [11] Fasola G.C., Netto G., Christensen L.L., Rakela J., Thomas M. Lower incidence of early HCV-RNA levels and HCV recurrence post liver transplantation in patients induced with mycophenolato mofetil. A high-dose benefit. *Am. J. Transplant.* 2(suppl), 232-237, 2002.
- [12] Nelson D.R., Solevillla-Pico C., Reed A. et al. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolato mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 7, 1064-1070, 2001.
- [13] Pelletier S., Iezzoni J., Crabtree T. et al. Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl.* 6, 44-53, 2000.
- [14] Berenguer M., Rayon J.M., Prieto M. et al. Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl.* 7, 790-796, 2001.
- [15] Volpin R., Angeli P., Galio A. et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 8, 527-534, 2002.
- [16] Demetris A., Adams D., Bellany C. et al. Update of the International Banff schema for liver allograft rejection. working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An international Panel. *Hepatology* 31, 792-799, 2000.
- [17] Doughty A.L., Spencer J.D., Cossart Y.E., McCaughan G.W. Cholestatic hepatitis post liver transplant is associated with persistently high serum hepatitis C virus RNA levels. *Liver Transpl. Surg.* 4, 15-21, 1998.
- [18] Rosen H.R., Hinrichs D.J., Grecht D.R. et al. Association of multispecific CD4(+) response to hepatitis C and severity of recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 117, 926-932, 1999.
- [19] Telegdy L., Gorog D., Horanyi M., Schaff Z. Severe relapse of hepatitis C following liver transplantation. Successful treatment with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Orv. Hetil.* 140, 1891-1893, 1999.
- [20] Thomas R.M., Brems J.J., Guzman-Hartman G., Yong S., Cavaliere P., Van Thiel D.H. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl.* 9, 905-915, 2003.
- [21] Forns X., Garcia Retortillo M., Serrano T. et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J. Hepatol.* 39, 389-396, 2003.
- [22] Everson G., Troiullot T., Trotter J., Halprin A., McKinkey C., Fey B. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon  $\gamma$ 2b plus ribavirin: safety and efficacy. *Hepatology* 32, 595, 2001.
- [23] Singh N., Gayowski T., Wannstedt C.F. et al. Interferon alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: A prospective, randomised, controlled trial. *Transplantation* 65, 82-86, 1998.
- [24] Sheiner P.A., Boros P., Klion F.M. et al. The efficacy of prophylactic interferon  $\gamma$ 2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 28, 831-838, 1998.
- [25] Mazzaferro V., Schiavo M., Caccamo L., Tagger A., Marabio A., Lavezzo B. Prospective randomized trial on early treatment of HCV infection after liver transplantation in HCV-RNA positive patients. *Liver Transpl.* 9, 36, 2003.
- [26] Gane E.J., Lo S.K., Riordan S.M. et al. A randomised study comparing ribavirin and interferon monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 27, 1403-1407, 1998.
- [27] Quadri R., Giostra E., Roskams T. et al. Immunological and virological effects of ribavirin in hepa-

- titis C after liver transplantation. *Transplantation* 73, 373-378, 2002.
- [28] Ahmad J., Dodson S.F., Demetris A.J., Fung J.J., Shakil A.O. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a non randomised trial of interferon alpha alone versus interferon alpha and ribavirin. *Liver Transpl.* 7, 863-869, 2001.
- [29] Samuel D., Bizzollon T., Feray C. et al. Interferon  $\gamma$ 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation. A randomized study. *Gastroenterology* 124, 642-650, 2003.
- [30] Menon K.V., Poterucha J.J., El-Amin O.A. et al. Treatment of post-transplant recurrence of hepatitis C infection with interferon and ribavirin - lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl.* 8, 623-630, 2002.
- [31] Shakil A.O., McGuire B., Crippin J. et al. A pilot study of interferon alpha and ribavirin combination therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 36, 1253-1258, 2002.
- [32] Firpi R.J., Abdelmalek M.F., Soldevila-Pico C. et al. Combination of interferon alpha-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 8, 1000-1006, 2002.
- [33] Lavezzo R., Franchello A., Smedile A. et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: Efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alpha-2b with ribavirin. *J. Hepatol.* 37, 247-252, 2002.
- [34] Bizollon T., Ahmed S.N., Radenne S. et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic Hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C recurrence. *Gut* 52, 283-287, 2003.
- [35] Alberti A., Belli L.S., Airolidi A. et al. Combined therapy with interferon low-dose ribavirin in post-transplantation recurrent hepatitis C: A pragmatic study. *Liver Transpl.* 7, 870-876, 2001.
- [36] Mukherjee S., Rogge J., Weaver L., Shafer D.F. Pilot study of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 35, 3042-3044, 2003.
- [37] Rodriguez-Luna H., Khatib A., Sharma P. et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 77, 190-194, 2004.
- [38] Dumortier J., Scoazec J.Y., Chevallier, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination. *J. Hepatol.* 40, 669-674, 2004.
- [39] Neumann U.P., Neuhaus P. Course and treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 50, 61-66, 2004.
- [40] Neurberger J. Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft. *Liver Transpl. Surg.* 9, 101-108, 2003.
- [41] Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347, 975-982, 2002.
- [42] Manns M.P., McHutchinson J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. *Lancet* 358, 958-965, 2001.
- [43] Lindsay K., Trepo C., Heinteges T. et al. A randomized double-blind trial comparing pegylated interferon to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 34, 395-403, 2001.
- [44] Reddy K.R., Reindollar R. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 33, 433-438, 2001.
- [45] Garcia Retortillo M., Forns X. Prevention and treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J. Hepatol.* 41, 2-10, 2004.
- [46] Fagiuli S., Mirante V.G., Pompili M. and the Monotematica AISF 2000-OLT Study group. Liver Transplantation: the Italian experience. *Dig. Liv. Dis.* 34, 640-648, 2002.
- [47] Rosen H.R., Prieto M., Taltavull T. et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 38, 460-469, 2003.
- [48] Ghobrial R.M. Retransplantation for recurrent HCV. *Liver Transpl.* 8 (suppl 1), 38-44, 2002.
- [49] McHutchinson J.G., Patel K. Future therapy of hepatitis C. *Hepatology* 36 (suppl 1), 245-252, 2002.
- [50] Burrell L.M., Farina N.K., Balding L.C., Johnston C.I. Beneficial renal and cardiac effects of vasopeptidase inhibition with S21402 in heart failure. *Hypertension* 36, 1105-1111, 2000.
- [51] Rimola A., Guevara G., Londono M.C. et al. Beneficial effect of angiotensin blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation (LT). *Transplantation* 78, 686-691, 2004.