

간이식 후 HCV 치료 및 면역억제제

서울대학교 의과대학 외과학교실

최영록 · 이광웅

The Management of HCV Recurrence after Liver Transplantation

YoungRok Choi, M.D. and Kwang-Woong Lee, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Liver transplantation (LT) for hepatitis C virus (HCV)-related liver diseases has been increasing in Korea. HCV recurrence, a serious complication after LT, can accelerate liver cirrhosis and fatal graft loss. Therefore, the prevention and appropriate treatment for HCV recurrence can improve a LT patient's quality of life and survival. In considering the relationship between immunosuppressants and HCV recurrence, there is no clear difference in HCV recurrence between the immunosuppressant tacrolimus or cyclosporine, and the use of steroids for patients with HCV is still under debate. In the management of HCV recurrence, direct-acting antivirals, such as protease inhibitors, polymerase inhibitors, or other nonstructural protein inhibitors will open a new era in HCV treatment. However, their safety and drug interactions with immunosuppressants should be evaluated for patients after LT.

Key Words: HCV, Immunosuppression, Liver transplantation

중심 단어: C형 간염 바이러스, 면역억제제, 간이식

서 론

Hepatitis C virus (HCV) 관련 간질환은 미국, 유럽 등 서양과 일본 등에서 간이식의 중요한 적응증이다. 스페인에서는 간이식 환자의 50%가 C형 간염 환자이며(1), 한국에서도 C형 간염이 차지하는 비율이 점차 증가하는 경향을 보이고, 최근 다기관 연구에 의하면 간이식 센터 별로 5~10% 정도를 차지하고 있다(2).

Forman 등은 HCV 감염 자체로 이식 후 사망률이 23%, 이식편 손실률이 30%나 증가하므로 HCV 환자에 대한 간이식은 HCV가 없는 환자들보다 장기 성적이 좋지 않다고 보고 하였다(3). 이는 간이식 후에는 HCV 진행이 빠른 것과 연관이 있다. 이식 상황이 아닌 경우 HCV는 자연경과상 감염 후 20~40년에 걸쳐서 비교적 천천히 급

성간염, 만성간염, 간경화 및 간세포암이 발생하게 된다. 하지만, 간이식 후 HCV가 재발되면 10년만에 이러한 HCV 자연경과가 빠르게 이루어지는 것으로 알려져 있다. 간이식 후에 대부분의 환자들이 HCV에 재감염이 되고 5년에 20~35%의 환자들은 HCV 관련 간경화로 진행한다. 이러한 환자들의 경과를 대부분은 이식편 기능 부전(graft failure)으로 이어진다(4). HCV 간경화에서 비대상성 간부전이 발생하는 비율 역시 간이식 이후에는 1년에 40%, 3년에 70%로 면역이 정상인 환자들의 5%, 10%에 비해서 높은 편이며, HCV 간경화에서 발생한 비대상성 간부전 환자들의 3년 생존율은 10%가 되지 못한다. 또한 4~7% 정도의 환자들은 매우 높은 바이러스 역가를 동반하면서 담즙정체성 C형 간염이 발생하여 간이식 후 1년 이내 이식편 소실과 함께 사망하기도 한다(5).

이러한 HCV 재감염을 막고 치료를 위해서는 여러 가지가 고려되어야 한다. 수혜자의 나이, 인종, human immunodeficiency virus (HIV) 동반 감염 유무나 HCV의 유전자형 등이 위험인자로 알려져 있지만, 이러한 위험인자를 변화시킬 수는 없다. 공여자의 나이, 이식편 허혈시간 및 지방 변성 등이 HCV 재감염과 관계되지만, 제한적

책임저자 : 이광웅, 서울시 종로구 연건동 대학로 101
서울대학교병원 외과학교실, 110-744
Tel: 02-2072-2511, Fax: 02-766-3975
E-mail: kwleegs@gmail.com

접수일 : 2013년 6월 2일, 심사일 : 2013년 6월 14일
게재승인일 : 2013년 6월 14일

인 선택요소들이다.

하지만, 간이식 후 면역억제제의 선택과 이의 조합 및 HCV 치료 약제 선택은 HCV 재감염을 막을 수 있는 중요한 선택 요소들이므로 이를 고려한 HCV 재발 방지 및 치료 전략이 필요하다. 본 논문에서는 간이식 후 불가피하게 사용되는 다양한 면역억제제와 HCV 이식 후 예후 및 항바이러스 치료제와의 관계를 알아보고, 적당한 면역억제제 요법을 제시하고자 한다.

본 론

1) 다양한 면역억제제와 HCV 이식 후 예후

면역억제제의 사용이나 면역억제 정도는 HCV 재발 및 간질환의 섬유화에 영향을 미친다. 여러 면역억제제가 HCV 이식 후 예후에 미치는 영향에 대해 알아보았다.

(1) 스테로이드: 스테로이드는 면역 억제 유도 및 유지 요법, 급성 거부반응 치료 등에 전통적으로 사용되는 대표적인 면역억제제이다. HCV 이식 후 확실한 것은 급성 거부 반응 시 스테로이드 펄스 요법은 HCV RNA를 증가시키고(6), 여러 번의 고용량 스테로이드는 HCV 환자의 사망률과 이식편 소실과 관련이 있다는 것이다(7). 스테로이드는 림프구 면역 반응과 면역 감시 기능을 변화시켜 HCV의 재발에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

하지만, 스테로이드 유지요법이 이식 후 예후에 영향을 미친다는 점에 대해서는 아직 논란이 많다. Neumann 등은 초기 면역억제 수준이 낮고 스테로이드의 장기간 사용으로 중대합병증의 발생률이 낮았다고 하였지만(7), Lladó 등은 HCV 환자들에게 스테로이드를 사용하지 않는 면역억제요법이 안전하고, 이를 통하여 간의 조직학적 변화 호전과 박테리아 감염이 줄었다는 상반된 보고를 하였다(8). 그리고, Kato 등(9)은 여러 가지 면역억제 요법 중에서 스테로이드가 없는 군이 다른 군과 비교하여 HCV로 인한 섬유화에는 유의한 차이가 없었다고 하였지만, 스테로이드 없는 면역억제요법은 당뇨, 상처 감염 등의 대사성 합병증의 발생 비율이 적고, 사망, 이식편 기능 부전 및 부작용 등으로 인한 치료 실패 확률이 적었다. 즉, 이와 같이 현재는 스테로이드 유지요법에 대한 다양한 의견들이 제시되어 있지만, HCV 환자들에 대한 스테로이드 사용 기준은 없는 상태이다. 또한, 이러한 보고들은 환자군이 일정하지 않고 스테로이드 외에 면역억제제가 다양하여 해석에 제한이 있는 것도 사실이다.

또한, 스테로이드를 사용함으로써 HCV 바이러스 증식을 촉진시킬 수 있지만 갑자기 스테로이드를 중단하는 것 또한 HCV 감염 간세포에 대한 면역 반응으로 인한

이식편 간 손상이 생길 수 있으므로 주의를 요한다.

(2) Calcineurin inhibitor (CNI): 사이클로스포린(cyclosporine)은 여러 실험을 통해 HCV 비구조 단백질 5B에 결합하는 cyclophyllin을 방해하여 HCV 복제를 억제하는 효과가 있음이 밝혀졌고(10), 이러한 항바이러스 효과는 사이클로스포린 용량에 비례한다(11). 한편 타크로리무스(tacrolimus)는 HCV에 대한 직접적인 작용은 없으나, 사이클로스포린에 비해 급성거부반응을 억제하는 효과가 강력하다. 그러나 두 약제간의 항바이러스 효과의 차이는 실제 임상에서 큰 차이를 보이지 않는다. 다만 몇 가지 임상상황에서 사이클로스포린의 우수성이 보고되고 있다. 사이클로스포린은 간이식 후에 sustained virological response (SVR)를 증가시키는 효과가 타크로리무스보다 유의하게 높다는 보고들이 있다(12). 특히 이러한 SVR 측면에서의 사이클로스포린의 장점은 Genotype 1형과 4형에서 보여졌다.

그러나 사이클로스포린을 주면역억제제로 사용했을 때 급성거부반응의 가능성이 높아지고(13), 이에 따른 스테로이드 치료의 가능성이 높아진다는 점을 감안하면, 이론적으로는 초기에는 면역억제 효과가 뛰어난 타크로리무스를 사용하여 급성 거부 반응의 위험성을 줄이고, 이후 HCV 재발로 항바이러스 치료를 시작할 때에는 면역억제제를 사이클로스포린으로 전환하는 요법이 가장 적절할 것으로 여겨진다(5,14,15). 한편 사이클로스포린은 항바이러스 치료에 반응하지 않거나, 치료 후에 다시 재발한 경우에도 장점이 있을 수 있는데, Sugawara 등은 6개월간 항바이러스 치료에도 효과가 없는 8명 HCV 환자의 면역억제제를 타크로리무스에서 사이클로스포린으로 변경 후 5명에서 HCV RNA 음전을 보고하였다(16).

하지만 Zervos 등(17)과 Martin 등(18)의 randomized controlled trial (RCT)에서는 타크로리무스군과 사이클로스포린군 사이에 이식편의 HCV 재발 및 환자 생존율에 차이가 없었다. 또한, Berenguer 등(19)은 HCV로 인한 간경화로 간이식 후 타크로리무스와 사이클로스포린 사용에 따른 장기적인 결과에 차이가 없다고 보고하였다(20).

요약하면, 간이식 후 HCV 재발 시 항바이러스 효과를 갖는 면역억제제인 사이클로스포린으로 전환을 고려할 수 있지만, 실제 효과에 대해서 아직까지는 의문이다. 저자들은 이식 초기에는 타크로리무스의 사용으로 거부반응 발생률을 줄이는 게 이식편과 환자 생존율을 증가에 도움이 될 것으로 생각한다.

(3) MMF & Azathioprine: Mycophenolate mofetil (MMF)와 Azathioprine (AZA)은 inosine monophosphate inhibitor로 purine 합성을 저해하여 DNA, RNA, 핵산 및

단백질 합성에 영향을 미친다. AZA는 MMF에 비해 골수 파괴 및 간독성이 심하여 현재 많이 사용되고 있지 않다. 하지만 MMF는 30%의 환자에서 설사가 발생하고 3 g/day 이상의 고용량에서 CMV (cytomegalovirus) 감염의 위험성을 가지고 있다. 두 약제 모두 실험실에서는 HCV 항바이러스 효과를 보였지만, 임상적으로 HCV에 대한 항바이러스 작용은 입증되지 않았고, HCV 재발에 관해서도 이견이 많은 상태이다. 한 경과 관찰 연구에서는 AZA가 MMF에 비해서 섬유화 진행이 적은 것으로 보고되었으나(21), 아직 논란의 여지가 많다.

(4) mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors: mTOR inhibitors는 HCV 감염 세포가 자멸(apoptosis)하는 것을 막는 효과가 있는 것으로 실험적으로 알려졌다(22). 그리고, Wagner 등(23)은 67명의 환자군을 전향적으로 관찰한 결과 CNI 사용군과 비교하여 sirolimus 군에서 유의하게 HCV RNA가 적게 검출되어 HCV 재발 억제 효과가 있을 것이라고 보고하였다. 또한 sirolimus의 항섬유화 효과로 HCV에서 섬유화의 진행을 막을 수 있다는 이론적인 장점이 있다. 하지만 현재 sirolimus의 HCV에 대한 효과는 RCT 연구가 필요한 상태이다. 간세포암에 대한 sirolimus 사용은 환자의 생존을 향상을 기대할 수 있으므로(24), 간세포암을 동반한 HCV 환자군에서는 면역억제제로 sirolimus 사용을 고려해 볼 수 있다(21).

(5) Interleukin-2 (IL-2) receptor inhibitor: IL-2 receptor inhibitor의 HCV에 대한 효과는 300명의 RCT 중간 결과 HCV를 악화시키지 않는 것으로 보고되었다(25,26).

2) 항바이러스 치료

간이식 후 HCV 재발은 항바이러스 치료를 통해서 일정 부분 치료가 가능하고, 이는 생존율을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(27). 항바이러스 치료 시기에 따라서 이식 전 치료, 이식 후 선제적 치료 및 재발 치료로 나눌 수 있다.

(1) 간이식 전 치료: 이식 전 HCV RNA 고역가는 저역가를 가진 환자들보다 사망률과 이식편 손상의 가능성이 높을 것으로 알려져 있다(28). 그래서, 이식 전 항바이러스 치료를 통해서 HCV RNA 역가를 낮추어 이식 후 나은 결과를 가져올 수 있다. 하지만, 간기능이 나쁜 환자들은 항바이러스 치료 후 전신 감염 증 등의 심각한 부작용이 발생할 수 있다. 따라서, ILTS (International Liver Transplant Society) consensus panel에서는 항바이러스 치료를 CTP (Child-Turcotte-Pugh) <7이거나 MELD (Model for End-Stage Liver Disease) <18의 간경화 환자로 제한할 것을 권고하고 있다.

(2) 간이식 후 초기의 선제적 치료: 이식 후 바이러스에 의한 간 손상의 증거가 없이 3~4주 이내에 항바이러스 치료를 시작하는 선제적 치료는 SVR이 5~8%로 낮고, 6~60개월째에 HCV 재발 치료한 군의 성적인 SVR 12%와 거의 차이가 없었기 때문에(29), 통상적으로 추천되지는 않는다. 하지만, 이식 후 초기 재발이나 심한 재발의 위험성이 있는 경우에는 선택적으로 사용될 수 있다(5).

(3) HCV 재발 확인 후 치료: 조직학적인 변화를 동반한 HCV 재발이 조직검사에서 확인된 후 항바이러스 치료를 하는 것을 말한다. 표준 용량의 리바비린과 페그인터페론을 사용하면, HCV genotype I에서 1년의 치료가 끝나는 시점에서 반응은 50% 정도이고, 치료 중단 후 6개월 후까지 바이러스 재발이 없는 SVR은 30~35% 정도이다. 이는 비-이식 환경에서의 HCV에 대한 리바비린과 페그인터페론의 치료 효과보다 1/3정도 낮은 결과이다(5). 또한, 약제의 부작용으로 치료를 중단하는 비율이 30% 가량되므로 이를 충분히 고려하여야 한다.

(4) HCV 재발 치료 시 고려사항

① 항바이러스 치료의 최적화: 항바이러스 치료에 잘 반응하지 않는 경우는 genotype 1, 치료 시작 12주 후 바이러스가 감소하는 EVR이 없는 경우, 인슐린 저항성, 약물 감량과 중단, 고역가의 HCV 등이다. 또한 HCV를 치료하기 위해서는 리바비린의 농도를 적절히 유지해야 하지만, 부작용으로 약물 치료를 중단할 경우 HCV의 치료가 힘들다. 이를 극복하기 위해서 낮은 농도에서 치료를 시작해서 적응할 만한 수준까지 올리는 방법과 신장 기능(30)을 고려하여 용량을 조절하는 방법을 사용한다. 아니면, 약물 용량은 유지하고 성장 인자를 투입하면서 치료를 지속할 수 있다.

② Protocol biopsy의 중요성: 이식 후 HCV가 재발하더라도 20~30%의 환자들은 정상 간효소 수치를 보이므로, 정기적인 protocol liver biopsy를 통하여 조직 변화를 관찰하는 것이 중요하다.

③ IL28B (interleukin-28B): Type III 인터페론-3 (IFN-λ3)에 관련된 IL28B에 유전자 변이에 따른 HCV의 치료 결과에 차이가 있다. IL28B 유전자의 다양성과 HCV의 연관을 조사해 본 결과 CC type의 SVR 비율이 가장 높았고, TT type이 반응도가 가장 낮았다(31). 또한, 제공자와 수혜자의 IL28B의 변이에 따라서도 SVR 비율이 달랐다(32). 양쪽 모두가 CC type인 경우에 SVR 비율이 가장 높았다(공여자-non-CC/수혜자-non-CC=3/19 [16%], 공여자-CC/수혜자-non-CC=11/22 [50%], 공여자-non-CC/수혜자-CC=5/12 [42%], 수혜자-CC/공여자-CC=6/7 [86%], $P=0.0095$)(32). 전세계적으로 아시아에 CC type이 많고

아프리카와 유럽 대륙에 TT type은 비율이 높다(31).

이런 사실을 통해서, 생체 간이식이 많이 시행되는 한국 및 아시아에서는 유전자 검사를 통하여 CC type의 기증자를 선별하거나 HCV 초기 재발이나 심각한 재발이 위험성이 커서 선제적 치료가 필요한 수용자를 가려낼 수 있을 것이다. 또, TT type은 polymerase inhibitor를 추가하고 치료기간을 늘리고, CC type은 치료 기간을 줄이는 등의 맞춤 치료도 가능할 것으로 보인다.

(5) 새로운 항 HCV 치료: 2011년까지는 주기적인 조직 검사를 통해 HCV 재발이 확인된 경우에 리바비린과 페그인터페론의 병합 치료를 시작하는 것이 가장 좋은 치료법이었지만 30% 정도의 환자들만이 SVR을 얻을 수 있었다. 최근 Protease inhibitors인 telaprevir, boceprevir 등이 개발되어 HCV 치료에 새로운 시대가 열리고 있다.

Coilly 등(33)은 5명의 간이식후 HCV 재발 환자들(type Ia 명, Ib 4명)을 대상으로 Boceprevir와 페그인터페론, 리바비린의 삼중요법의 고무적인 결과를 보고하였다. Boceprevir는 CNI와 everolimus와의 약물상호작용이 있음에도 불구하고 12주 치료로 평균적으로 HCV viral load가 $6.64 \pm 0.35 \log_{10} \text{IU/mL}$ 감소하는 효과를 보였다. 이 경우 tacrolimus, cyclosporine, everolimus의 용량을 평균 50% 감량이 필요하였다. ILLUMINATE 연구에서는 Telaprevir + 페그인터페론 + 리바비린 조합의 삼중 치료로 4주와 12주에 eVR (extended rapid virologic response)를 보인 genotype 1 HCV 환자들에서 24주 SVR이 92% (149/162), 48주 SVR이 88% (140/160)를 보였다(33). Protease inhibitor의 첨가로 치료 기간과 비용을 줄일 수 있음을 시사하고 있다.

반면에 Pungpapong 등(34)은 다기관 연구에서 telaprevir 나 boceprevir와 페그인터페론과 리바비린의 병합 요법으로 HCV 재발(type I)의 24주간의 치료 후 45~67%의 환자에서 HCV RNA 제거 효과를 얻었지만, 50~60%에 정도이지만 혈구감소증 등의 부작용이 심각하여 장기적인 연구가 필요하다고 하였다. 또한 protease inhibitor는 단독으로 투여할 경우 HCV의 약제내성 변이가 빠르게 유발될 수 있는 단점이 있다. 또한, 간이식 환자들을 대상으로 하여 안전성이나 약물간 상호작용 등에 대한 연구가 필요한 실정이다.

결 론

한국에서도 HCV 감염은 중요한 간이식의 적응증으로 대두되고 있다. 또한, 간이식 후 HCV 재발은 간경화 및 이식편 부전으로 진행되는 속도가 빠르기 때문에 간이식

후 HCV 재감염의 예방과 치료가 중요하며, 간이식 후 면역억제제의 선택, 항바이러스 치료의 시기 및 기간 등에서 전략이 필요하다. IL28B polymorphysim 등 환자의 특성과 바이러스 유전자형, 항바이러스 치료 반응도 등을 고려하여, 면역억제제와 항바이러스 치료 방침을 정하는게 필요하며, 선택적으로 새로 개발된 boceprevir와 telaprevir 등의 direct-acting antiviral agents와 페그인터페론, 리바비린의 삼중요법을 고려해 볼 수 있겠다. 다만 새로 개발되어 상용화되고 있는 protease inhibitor들과 면역억제제와의 심각한 약물 상호작용과 이에 따른 부작용 증가는 임상에 적용 시 주의를 요하는 부분이다.

REFERENCES

- Prieto M, Berenguer M, Rimola A, Loinaz C, Barrios C, Clemente G, et al. Liver transplantation in hepatitis C. A Spanish multi-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:771-6.
- Lee HW, Lee KW, Kim BW, Song GW, Han YS, Kwon CH, et al. Liver transplantation for hepatitis C virus-related liver disease in Korea. *J Korean Soc Transplant* 2012;26:269-76.
- 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.
- Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
- Watt K, Veldt B, Charlton M. A practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1707-13.
- Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;110:167-77.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226-31.
- Lladó L, Fabregat J, Castellote J, Ramos E, Xiol X, Torras J, et al. Impact of immunosuppression without steroids on rejection and hepatitis C virus evolution after liver transplantation: results of a prospective randomized study. *Liver Transpl* 2008;14:1752-60.
- Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pysopoulos N, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Tran-*

- splantation 2007;84:829-35.
- 10) Watashi K, Shimotohno K. Chemical genetics approach to hepatitis C virus replication: cyclophilin as a target for anti-hepatitis C virus strategy. *Rev Med Virol* 2007;17: 245-52.
- 11) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38: 1282-8.
- 12) Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, et al. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51-7.
- 13) McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-85.
- 14) Aytaman A, Kaufman M, Terrault NA. Management of posttransplant hepatitis C infection. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:301-9.
- 15) Selzner N, Renner EL, Selzner M, Adeyi O, Kashfi A, Therapondos G, et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation* 2009;88: 1214-21.
- 16) Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M. Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation* 2006;82:579-80.
- 17) Zervos XA, Wepler D, Fragulidis GP, Torres MB, Nery JR, Khan MF, et al. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplantation* 1998;65:1044-6.
- 18) Martin P, Busuttill 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 Transpl* 2004;10:1258-62.
- 19) Berenguer M, Aguilera V, San Juan F, Benlloch S, Rubin A, López-Andujar R, et al. Effect of calcineurin inhibitors in the outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-positive recipients. *Transplantation* 2010;90:1204-9.
- 20) Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD005161.
- 21) Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:973-83.
- 22) Mannová P, Beretta L. Activation of the N-Ras-PI3K-Akt-mTOR pathway by hepatitis C virus: control of cell survival and viral replication. *J Virol* 2005;79:8742-9.
- 23) Wagner D, Kniepeiss D, Schaffellner S, Jakoby E, Mueller H, Fahrleitner-Pammer A, et al. Sirolimus has a potential to influence viral recurrence in HCV positive liver transplant candidates. *Int Immunopharmacol* 2010; 10:990-3.
- 24) Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1237-43.
- 25) Filipponi F, Salizzoni M, Grazi G, Pisati R, Ferrara R. Study of simulect-based, steroid-free immunosuppressive regimen in HCV+ de novo liver transplant patients: preliminary results. *Transplant Proc* 2001;33:3211-2.
- 26) Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, Heffron TG, Teperman LW, Fasola C, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. *Liver Transpl* 2007;13:1521-31.
- 27) Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Kremers WK, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008;8:2426-33.
- 28) 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.
- 29) Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005;41:289-98.
- 30) Ho JK, Harrigan PR, Sherlock CH, Steinbrecher UP, Erb SR, Mo T, et al. Utilization of a liver allograft from a hepatitis B surface antigen positive donor. *Transplantation* 2006;81:129-31.
- 31) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399-401.
- 32) Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ, Watt K, Tillmann H, Poterucha JJ, et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2011;53:317-24.
- 33) Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noël C, Bonhomme-Faivre L, et al. Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5728-34.
- 34) Pungpapong S, Aql BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl* [in press 2013 May 21].