

MANEJO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS B Y C DE LA HEPATITIS EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Martín-Vivaldi R., Noguerras F., Espinosa M. D., López M. A., Martín-Vivaldi J.¹

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

¹Sección de Digestivo, Hospital Comarcal, Melilla.

Introducción

En la actualidad el trasplante hepático (TH) es la mejor arma terapéutica en los pacientes con enfermedad hepática avanzada o terminal. La hepatopatía crónica por el Virus C (VHC) es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular en nuestro medio, constituyendo la mayor indicación de TH, mientras que las secundarias al Virus B (VHB) solo representan el 5-8% (1). La reinfección del injerto, en ambas enfermedades, representa uno de los mayores problemas clínicos en estos pacientes, ya que la recurrencia de la enfermedad puede condicionar la pérdida del injerto o la muerte del paciente. Por tanto el tratamiento de la infección viral se considera primordial, si bien las estrategias terapéuticas y profilácticas para la prevención de la recurrencia del VHC no están estandarizadas por su baja tasa de respuesta y graves efectos adversos, lo que implica baja aplicabilidad, representando uno de los principales retos para los equipos de trasplante. Por el contrario los tratamientos contra el VHB son muy eficaces y de fácil manejo, con pocos efectos adversos, por lo que se ha mejorado ostensiblemente el resultado del TH en este tipo de pacientes.

Por otra parte, independientemente de la etiología de la cirrosis, es preciso aplicar las medidas generales del manejo de los pacientes cirróticos avanzados en lista de trasplante para la prevención y tratamiento de las complicaciones graves como hemorragia varicosa, infecciones, síndrome hepatorenal o encefalopatía (2). Además, como en cualquier paciente cirrótico independiente de la etiología, se deberá implementar un programa de vigilancia del desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) y cribado de neoplasias, así como las recomendaciones generales de evitar el consumo de alcohol, fármacos hepatotóxicos, antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, estudio nutricional y vacunación contra la hepatitis A y B (3). El CHC en estadio precoz es también una excelente indicación de TH (4), representando aproximadamente el 10% de los realizados en Europa (5) en los últimos años, de los cuales un porcentaje importante asientan sobre

cirrosis de etiología viral. No existen datos concluyentes sobre terapia "puente" al TH en lista de espera, debiendo actuarse según la experiencia y resultados de cada centro de las diferentes opciones terapéuticas (quimioembolización transarterial, alcoholización o radiofrecuencia) y solo sobre los pacientes de alto riesgo y que se prevea una espera en lista superior a 6 meses (6).

Por último es de primordial importancia la gestión adecuada de la prioridad como receptor de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, independientemente de la etiología de su proceso, basada en criterios de gravedad y de acuerdo con el baremo MELD para intentar la mejor distribución de los órganos donados y evitar en lo posible las muertes en lista de espera e incluso excluir pacientes, bien por mejoría de la enfermedad subyacente o en algunos casos exclusión definitiva por agravamiento (7-12).

En esta revisión sólo analizaremos las terapias antivirales en los pacientes con cirrosis hepática por VHB o VHC en lista de trasplante hepático.

Cirrosis hepática por VHB

La prevalencia de infección crónica por el VHB es bastante baja en los países desarrollados, de un 5% en EE.UU. y del 8% en Europa, representando un 5-10% de las indicaciones de TH (13). Antes de la llegada de inmunoprofilaxis o terapia antiviral efectiva el TH hepático en estos pacientes era controvertido y se consideraba marginal (14), ya que la recurrencia se producía en el 83% de los pacientes cirróticos HBsAg positivos con replicación activa (HBeAg y ADN-VHB) y en el 58% sin ADN-VHB detectable en suero, dependiendo por tanto del grado de replicación en el momento del TH (15). La recurrencia de la infección se asociaba con una rápida y progresiva evolución que originaba la pérdida del injerto y con frecuencia la muerte del paciente, siendo la

principal causa de la menor supervivencia post-TH en comparación con otras etiologías, con una mortalidad a los 2 años del 50% (16). Estos resultados han mejorado extraordinariamente en las últimas dos décadas, particularmente por la implantación de la inmunoprofilaxis de manera universal, con gammaglobulina hiperinmune, y el tratamiento de la infección viral, tanto pretrasplante como de la hepatitis recurrente, en particular con los análogos de nucleós(t)idos (17). Con éstas medidas prácticamente no existen pérdidas de ningún injerto por daño provocado por el VHB y se considera una excelente indicación para TH, con tasas de supervivencia similares a otras indicaciones (18).

Terapia Antiviral Pretrasplante

El objetivo primario de la terapia antiviral en cirrosis por VHB en lista de TH es la inhibición mantenida de la replicación viral. Los objetivos secundarios son, por un lado, mejorar o estabilizar la enfermedad hepática, lo que puede revertir o evitar las complicaciones y tal vez retrasar la necesidad de TH e incluso evitarlo y, por otra parte, disminuir la tasa de recurrencia del VHB en los trasplantados. En cualquier caso la clave es conseguir la supresión de la replicación viral y reducción de los fenómenos necro-inflamatorios. Debe ser introducida de forma precoz en el manejo de estos enfermos.

Los fármacos aprobados en la actualidad en España, para la hepatopatía por VHB, son el Interferón- α convencional y el Pegilado α -2a, Lamivudina (LAM) y Adefovir (ADV), estando pendiente de aprobación el Entecavir (ETV).

Interferón

Tanto el convencional como el pegilado están contraindicados en la cirrosis descompensada, ya que aún a bajas dosis pueden precipitar complicaciones que amenacen la vida del paciente, como citopenias graves, infecciones bacterianas y deterioro de la función hepática (19,20). En los pacientes con cirrosis compensada, tales como los listados para TH por CHC, podría valorarse, en casos bien seleccionados y con estricto control por clínicos expertos, su utilización, ya que se ha comunicado, tanto en HBeAg positivos como negativos, que los pacientes con respuesta sostenida tienen bajo riesgo de descompensación a largo plazo (21,22).

Lamivudina

Se trata del primer fármaco de administración oral aprobado contra el VHB. Es un análogo de nucleósido (2',3'-dideoxy-3'-tiacitidina), inhibidor de la DNA-polimerasa del VHB, que ha demostrado ser beneficioso en pacientes con cirrosis descompensada, tanto en virus salvaje como en mutante precore (23-28), siendo muy seguro y con alta actividad antiviral. La mejoría clínica en estos pacientes es lenta y el efecto beneficioso puede no producirse hasta pasados 3-6 meses de iniciada la terapia, observándose que la supervivencia fue bimodal (23, 25,29), produciéndose el mayor porcentaje de muertes en los primeros 6 meses. En los pacientes que sobrevivieron 6 meses, la supervivencia estimada a los 3 años, según el análisis Kaplan-Meier fue del 88% a los 3 años (29), retrasándose la fecha del trasplante, lo que también se observó en otros estudios (23,25), descendiendo la puntuación del Child-Pugh-Turcotte (CPT) ≥ 2 puntos y permaneciendo estable durante una media de seguimiento de 19 \pm 6 meses (23,25) y en otro estudio durante 36 meses (28), no precisando ser trasplantados durante todo el seguimiento.

El mayor problema de la terapia con LAM es la alta tasa de emergencia de mutantes resistentes, que puede llegar al 30% al año y al 70% a los 4 años (30). La recidiva viral es seguida generalmente por recidiva bioquímica, lo que puede ocasionar deterioro de la función hepática, sobre todo en estos pacientes con limitada reserva funcional, descompensación y muerte. Además la resistencia a LAM, antes del TH, puede incrementar la tasa de recurrencia del VHB post-TH, debido a la mayor viremia (31). Por tanto, en la actualidad, se desaconseja este fármaco como monoterapia de primera línea en el pre-TH, salvo que se prevea muy corto tiempo en lista de espera y se precise una acción antiviral rápida o exista una alta carga viral, pero debe monitorizarse estrechamente la viremia mediante PCR de alta sensibilidad.

Adefovir

Se trata de un profármaco del adefovir, análogo de nucleótido acíclico de la adenosina monofosfato, con capacidad de inhibición de la replicación del VHB, tanto de la cepa salvaje como de la mutante resistente a LAM (32).

No existen publicaciones de ADV como terapia primaria en pacientes con cirrosis por VHB descompensada, pero ha sido estudiado en 128 pacientes con mutante resistente a LAM y cirrosis descompensada (32). La mayoría continuó con LAM, produciéndose un descenso de la viremia de 3-4 log₁₀, que se mantuvo durante todo el tratamiento independientemente del patrón de resistencia a LAM. Entre los pacientes que completaron 48 semanas de terapia el 81% tenía ADN-VHB indetectable (PCR) y el 76% normalizó las transaminasas, mejorando el CPT en el 92% a la semana 24, con una supervivencia al año del 84%. En otro estudio el seguimiento de 226 pacientes con cirrosis VHB afectos de mutante resistente a LAM, en lista de trasplante hepático, la adición de ADV produjo una supresión mantenida de la viremia en el 65% después de 96 semanas de tratamiento, con evidente mejoría clínica y disminución de la puntuación de los índices CPT y MELD, evitando el TH en estos pacientes (33).

Un importante problema con el uso de ADV en pacientes con cirrosis descompensada es la posibilidad de inducir nefrotoxicidad (aumento de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dL por encima de la basal), observada en el 8% de los pacientes tras dos determinaciones consecutivas y en el 28% tras un año de tratamiento (34). El grado de implicación del ADV en la afectación renal es difícil de valorar, ya que en estos pacientes existen factores de confusión, como son la insuficiencia hepatocelular, ascitis, uso de diuréticos, etc, pero debe ser monitorizada.

La tasa de mutantes resistentes al ADV es muy inferior a la LAM con cifras de 0, 3 y 6% a las 48, 96 y 144 semanas respectivamente (35), llegando al 29% tras 5 años de tratamiento. Entre los pacientes con resistencia previa a LAM, la emergencia de resistencia a ADV, en los que reciben terapia combinada, es del 0 a 5% y entre el 10 y el 20% de los tratados solo con ADV (36). La LAM se ha confirmado ser efectiva en la supresión de las resistencias a ADV (34), si bien no queda clara la durabilidad de la respuesta.

Por tanto se trata de un fármaco seguro, con baja tasa de resistencias, pero con menos potencia antiviral que la LAM (entre el 20-40% de los pacientes presentan un descenso sérico del ADN-VHB < 3 log tras 1 año de tratamiento), por

lo que como terapia de primera línea solo debe utilizarse en pacientes sin grave descompensación hepática (37). En los pacientes descompensados debe utilizarse asociado a LAM para conseguir rápida supresión viral y minimizar el riesgo de resistencias. La emergencia de mutante resistente a ADV es mayor en los pacientes con resistencia previa a LAM (37) y sobre todo si utiliza como monoterapia en vez de combinar ambos antivirales (38). Un reciente estudio mostró que la terapia combinada (LAM+ADV) en mutantes resistentes a LAM inhibió la replicación viral y produjo remisión bioquímica en todos los pacientes durante al menos 3 años, sin emergencia de resistencias al ADV en hepatopatía crónica HBeAg negativa (39).

Recomendaciones

La terapia antiviral en el paciente cirrótico VHB en lista de trasplante hepático ha de instaurarse de forma precoz. El tratamiento ideal debe ser seguro a largo plazo, asequible y con baja riesgo de producción de resistencias, por lo que si se prevén más de 6 meses hasta el TH, debe utilizarse terapia combinada (LAM + ADV) de primera línea (40) y si se utiliza monoterapia, esta debe ser ADV por el riesgo de descompensación grave en estos enfermos tras la aparición de mutantes resistentes, mucho más frecuente con LAM.

Si el paciente presenta una cirrosis compensada (indicación de TH por CHC u otras situaciones), tanto si es e-positivo como negativo se recomienda terapia antiviral si la carga viral es \geq a 2.000 UI/mL, pudiendo elegir si tratar o vigilar estrechamente en caso de viremia inferior, no obstante en pacientes con baja viremia, pero ALT elevada (\geq 5 veces la normalidad) deben recibir tratamiento, que puede reducir los fenómenos necro-inflamatorios y probablemente la progresión de la fibrosis.

En cirrosis descompensada, independientemente del estatus e y de la viremia, se recomienda terapia combinada (LAM+ADV) hasta el trasplante; en algunos pacientes puede mejorar la función hepática y eventualmente ser sacados de la lista de TH (23, 24, 32,40). A los pacientes que reciben ADV debe monitorizárseles estrechamente la función renal, adaptando la dosis a la misma.

Las recomendaciones de la AASDL se resumen en la [Tabla 1](#) (40) y en la [Tabla 2](#) las del panel de expertos de EE.UU. (41).

Nuevos Agentes Antivirales

El Entecavir, ya aprobado en EE UU y Europa, se trata de un nuevo análogo de nucleósido con potencia antiviral superior a la LAM, tanto en HBeAg + como - y con un perfil de seguridad similar (42,43), no habiéndose comunicado resistencias tras 2 años de tratamiento en los pacientes naïve, siendo de un 7% en los previamente resistentes a LAM (44). No existen en la actualidad datos de seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis, sobre todo descompensados.

El Tenofovir (TFV) es estructuralmente similar al ADV y ha mostrado ser efectivo contra el VHB salvaje y resistente a LAM. La dosis aprobada es de 300 mgr/día, más potente que 10 mgr de ADV (45). La seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis descompensada no ha sido aún evaluada, pero en pacientes compensados, los resultados preliminares en resistencias a LAM y no respuesta a ADV sugieren fuertemente que puede ser muy efectivo como terapia de rescate (46).

Una vez aprobados estos dos antivirales el ETV podría ser la terapia de primera línea en pacientes naïve descompensados o con alta carga viral (41,47), siendo otra opción asociar TFV a LAM (46,47).

Manejo de las resistencias

Su incidencia es mayor con la terapia secuencial que con la combinada, siendo de crucial importancia su prevención y en, caso de que se produzcan, utilizar de forma precoz la terapia adecuada. Como norma una resistencia a nucleósido se tratará con nucleótido y viceversa, ya que no suelen presentar resistencia cruzada. Se aconsejan las indicaciones siguientes ([Tabla 3](#)), modificada de Gish et al (47):

Cirrosis hepática por VHC

La recurrencia de la infección VHC tras el TH es universal y con un curso más agresivo y rápido que en los pacientes inmunocompetentes, de forma que hasta un 50% desarrollan una cirrosis a los 5 años del TH (48,49), observándose en los últimos años un aumento en la tasa progresión

Tabla 1

HBeAg	ADN-VHB > 10 ⁵ copias/mL	ALT	ACTITUD
+/-	+	Cirrosis	TRATAR
+/-	-	Cirrosis compensada	TRATAR
+/-	-	Cirrosis descompensada	TRATAR y Tx HEPÁTICO

Tabla II. Guía de manejo de pacientes con cirrosis por VHB en EEUU.

	DNA VHB (UI/ml)	Actitud
Compensados	< 2000 (HBeAg +/-)	Tratar o Controles
	> 2000 (HBeAg +/-)	Tratar
Descompensados	<200 o >200	Lista de espera de trasplante
	HBeAg +/-	Tratamiento con antivirales orales

Keeffe EB et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4:936-62

que se ha relacionado con la mayor edad de los donantes y más potentes inmunosupresores (50,51). Estudios recientes muestran que la supervivencia, tanto del injerto como de los pacientes, son significativamente inferiores a otras indicaciones de TH (51,52). Entre los factores virales que condicionan peor pronóstico en la recurrencia destacan la mayor carga viral y en menor medida el genotipo 1 (53). Por tanto intentar prevenir la recurrencia viral en el injerto debe de constituir uno de los principales objetivos de los programas de trasplante. El tratamiento generalmente se inicia después del TH, aunque se desconoce cual es el momento oportuno. El tratamiento precoz (preventivo), a las pocas semanas del TH, no parece ser la mejor opción dado el rápido incremento de la carga viral tras la reperusión (48) y la situación clínica de los pacientes. La terapia antiviral se suele iniciar meses o años después del TH, cuando la biopsia ha mostrado progresión de la enfermedad, siendo la respuesta viral inferior al 20% y con importantes efectos adversos que obligan a reducir la dosis o a la interrupción de la misma (54), lo que también contribuye a la baja tasa de respuesta viral sostenida (RVS). Una estrategia diferente para prevenir la recurrencia en el injerto es el tratamiento antiviral antes del TH.

Tratamiento en la lista de espera de trasplante

Teóricamente se trata de la opción ideal al intentar erradicar la infección antes del TH, evitándose de esta forma la infección del injerto. El objetivo principal es, por tanto, la erradicación viral antes del trasplante y, si esto no se consigue, reducir la carga viral con lo que tal vez se pueda atenuar la gravedad de la hepatitis recurrente (55). Por otra parte la RVS podría mejorar la función hepática evitando complicaciones y retardar o prevenir la necesidad de TH.

En cirrosis compensada la terapia combinada con Interferón-Pegilado(Peg-Inf) más Ribavirina (R) fue relativamente bien tolerada y con tasas de RVS del 44% en los estudios de registro (56,57) y del 50% en otro (58), con el 73% en los genotipos 2 y 3 y del 41% en los 1. Sin embargo en la cirrosis descompensada el tratamiento antiviral se considera contraindicado, debido al riesgo de los frecuentes y potencialmente graves efectos adversos, con empeoramiento de las citopenias, riesgo de sangrado, agravamiento de la descompensación y sobre todo graves infecciones bacterianas. No

Tabla III

	1ª Opción	Otras Opciones
Resistencia a LAM	Añadir ADV o TFV	Cambiar a ETV
Resistencia a ADV	Añadir ETV	Añadir LAM Cambiar a TFV
Resistencia a ETV	Añadir TFV	Añadir ADV
Resistencia a TFV	Añadir ETV	Añadir LAM

obstante, dados los peores resultados del TH en la cirrosis por VHC, se debe intentar la terapia en pacientes seleccionados, pero siempre en centros de referencia, por clínicos expertos y con estrecha vigilancia para detectar de forma precoz las complicaciones e implementar tratamiento adecuado (53). Se han publicado 4 estudios de tratamiento con Interferón-alfa asociado a Ribavirina, con diferentes pautas (59-62), mostrando que dicho tratamiento puede prevenir la infección del injerto en aproximadamente un 20% de los pacientes tratados en lista, sobre todo aquellos con perfil virológico favorable (genotipos 2 y 3 o 1 con baja carga viral). Everson et al (62) utilizaron bajas dosis iniciales de antivirales, aumentándolas de forma rápida y progresiva según tolerancia, con lo que obtuvieron un 24% de RVS (13% en genotipo 1 y 50% en los distintos al 1) y de los trasplantados con viremia negativa, en el 80% se logró prevenir la infección del injerto frente al 100% de infección en los trasplantados con viremia, siendo esta la pauta más recomendada (53). No obstante su aplicabilidad es muy baja, ya que en aproximadamente el 50% existen contraindicaciones para su aplicación y la tolerancia suele ser muy mala con aparición de numerosos efectos adversos graves (citopenias e infecciones principalmente) que obligan a reducciones drásticas de la dosis o a su interrupción.

Dado que la reducción o retirada del tratamiento disminuye ostensiblemente la respuesta virológica, se ha propuesto la utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos (Factor estimulante de granulocitos y EPO), aunque no se ha establecido su posible efecto beneficioso en la respuesta virológica (55), ni las dosis o pautas recomendadas.

Las recomendaciones para valorar la terapia antiviral en paciente cirrótico en lista de trasplante según "The Consensus Development Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C" (53) se exponen en la **Tabla 3**.

Por tanto se recomienda en la actualidad el tratamiento antiviral combinado, preferentemente con dosis bajas iniciales e incrementándolas de forma rápida y progresiva según tolerancia, en pacientes con función hepática aceptable (CPT \leq 7, MELD \leq 18) y sobre todo con factores virales favorables y en centros de referencia y por clínicos expertos en el manejo de estos pacientes (53,63), utilizando factores de crecimiento, según necesidades, para no reducir la terapia antiviral o lo menos posible y preferentemente a pacientes que ya han aceptado el TH (63). A los pacientes que no reduzcan 2 log o más la concentración viral a los 12 semanas se les retirará la terapia, que deberá ser de 6 meses para genotipos 2 y 3 y 12 meses para el 1 (63). No está establecido si el beneficio del PEG-INF por su mayor potencia antiviral esté contrabalanceado por la mayor producción de citopenias que obliguen a bajar la dosis o retirar el tratamiento con disminución de la RVS. No obstante se recomienda que en pacientes con cirrosis compensada, como pueden ser en los que se indique el TH por CHC y no por disfunción hepática, deben ser tratados con la actual terapia estándar de PEG-INF + R por su mayor potencia antiviral y mayor tasa de RVS (64). No obstante un estudio retrospectivo reciente detecta que la terapia antiviral pre-TH se asocia con mayor progresión de la fibrosis en el post-TH (65), con significación estadística tanto en el análisis univariable como multivariable. Muy probablemente sea debido a la selección de un grupo de pacientes no respondedores, más resistentes también a la terapia postrasplante.

Bibliografía

1. Adam R, McMaster P, O'Grady JG et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9:1231-43.
2. Cárdenas A, Ginés P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42:S124-33.
3. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver diseases: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 10A:S21-7.
4. Mazafferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-99.
5. European Liver Transplantation registry. Recipient data: indications for liver transplantation 1988-2003, <http://www.sasl.ch>.
6. Majno P, Giostra E, Morel P et al. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: S134-S143.
7. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-6.
8. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL et al. Summary report of a National Conference: evolving concepts in liver allocation in the NELD and PELD era. *Liver Transpl* 2004; 10 Suppl 2:A6-A22.
9. De la Mata M, Barrera P, Fraga E et al. Impacto de la puntuación MELD en la selección de los candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27 Supl 4:62-5.
10. Terra C, Guevara M, Torre A et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129:1944-53.
11. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1282-9.
12. De la Mata M, Cuende N, Huet J et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish multicentre experience. *Transplantation* 2006; 82:1429-35.
13. Mutimer D. Hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1031-41.
14. Weisner RH, Krom RA. Liver transplantation for hepatitis B: the con aspect. *Liver Transpl Surgery* 1995; 1:265-70.
15. Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329:1842-47.
16. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation: serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; 14:104-11.
17. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in United States. *Liver Transpl* 2004; 10:968-94.
18. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002; 35:1528-35.
19. Marcellin P, Samuel D, Areias J et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease. *Hepatology* 1994; 19:6-12.
20. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F et al. Low dose, titratable interferon-alfa in decompensated liver disease caused by chronic

- infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109:908-16.
21. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26:1338-42.
 22. Papatheodoridis G, Manesis EK, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306-13.
 23. Villeneuve JP, Condreay L, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207-10.
 24. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33:308-12.
 25. Yao FY, Terrault NA, Freise C et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34:411-16.
 26. Andreone P, Biselli M, Gramenzi A et al. Efficacy of lamivudine therapy for advanced liver disease in patients with precore mutant hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74:1119-24.
 27. Fontana RJ, Keeffe E, Carey W et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8:433-39.
 28. Nikolaidis N, Vassiliadis T, Giouleme O et al. Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis. *Clin Transplant* 2005; 19:321-26.
 29. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123; 719-27.
 30. Chang TT, Lai CL, Chien RN et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:1276-82.
 31. Marzano A, Lampertico P, Mazaferro V et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transpl* 2005; 11:532-38.
 32. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38:1419-27.
 33. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P et al. Adefovir dipivoxil provides significant clinical benefit, reduces MELD score and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation with lamivudine resistance (abstract). *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2):5.
 34. Angus P, Vaughan R, Xiong S et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125:292-97.
 35. Qi X, Snow A, Thibault V et al. Long-term incidence of adefovir dipivoxil (ADV) resistance in chronic hepatitis B (CHB) patients after 144 weeks of therapy (abstract). *J Hepatol* 2004; 40:A57.
 36. Barcena R, Del Campo S, Moraleda G et al. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc* 2005; 37:3960-62.
 37. Lee YS, Suh DJ, Lim YS et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006; 43:1385-91.
 38. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ et al. Virological response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44:283-90.
 39. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:307-13.
 40. Lok et al. *Hepatology* 2004; 39:857-61.
 41. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:936-62.
 42. Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1001-10.
 43. Lai CL, Shouval D, Lok AS et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1011-20.
 44. Colonno RJ, Rose R, Levine S et al. Entecavir two year resistance update observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2005; 42(suppl 1):573A.
 45. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alfa and lamivudine therapy had failed. *J Infect Dis* 2002; 186:1844-47.
 46. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44:318-25.
 47. Gish RG, McCashland. Hepatitis B in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12:S54-S64.
 48. García-Retortillo M, Forns X, Feliu A et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:680-7.
 49. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationships with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-6.
 50. Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32:673-84.
 51. 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.
 52. Neumann UP, Berg T, Bahra M et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10 year follow-up. *Transplantation* 2004; 77:226-31.
 53. Wiesner RH, Sorrel M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003 (Suppl 3); 9:S1-S9.
 54. Samuel D, Bizollon T, Feray C et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomised study. *Gastroenterology* 2003; 124:642-50.
 55. Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:449-58.

56. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
58. Hadziyannis SJ, Sette Jr, H, Morgan TR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
59. Crippin JS, Sheiner P, Terrault NA et al. A pilot study of the tolerability and efficacy on antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8:350-5.
60. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389-96.
61. Thomas RM, Brenns JJ, Guzmán-Hartman G et al. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:905-15.
62. Everson GT, Trotter J, Forman L et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42:255-62.
63. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff B. AASLD practice guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-71.
64. Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42:S65-S74.
65. Walter T, Dumortier J, Guillaud O et al. Factors influencing the progression of fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation under antiviral therapy: a retrospective analysis of 939 biopsies in a single center. *Liver Transpl* 2007; 13:294-301.