

III. HIV-HCV 重複感染者に対する肝移植

1. HIV-HCV 重複感染例に対する肝移植適応

基本的には非 HIV 感染患者と同様に C 型肝硬変が進行して肝不全の状態となり、長期予後が望めない患者が適応となる¹⁵⁻²¹⁾。また、肝不全には至っていないが、HAART による (C 型慢性肝炎をベースとした) 肝障害が高度で、HAART の中断・中止が必要な場合も適応とされる²²⁻²⁵⁾。HAART 施行中の患者では肝予備能、HIV 感染症の状況の双方からの適応検討が必要である。また経過中に肝細胞癌を発症した場合も適応となることがある²⁶⁾。

肝移植のための条件としては

1. エイズを発症していないこと、
2. CD4 陽性 T リンパ球数が 200-250/micro l 以上であること、
3. HAART によって血中 HIV 量が測定感度以下であること、が挙げられていることが多い。

しかし、門脈圧亢進症による汎血球減少も存在するため CD4 陽性 T リンパ球数は 100/micro l より適応と考えている施設もあり^{18,27-29)}、CD4 陽性 T リンパ球数のみで適応を決めてよいのか、今後の検討課題の 1 つである³⁰⁾。また CD4 と CD8 の比率が 14% 以上であること、なども適応として挙げられるが、まだ各施設基準で施行されている状況である³¹⁾。最近では術前 model for end-stage liver disease (MELD) 値が HIV-HCV 重複感染者の術後生存率と有意に関連しているとの報告もあり、注目される³²⁾。

2. HIV 陽性患者に対する肝移植成績

欧米では 1980 年代から脳死ドナーの肝移植が HIV 患者に対しても行われてきた。この時代の肝移植成績は生存率約 47% と非常に悪かった³³⁾。

この成績は HAART の登場以降、向上しつつある (表 1, 2)。1996~2004 年、世界で 51 例の HIV (+) 患者に肝移植が施行され、うち 68% が HCV による肝障害を適応としたと報告され³⁴⁾、また、UNOS registry 登録された 19 患者では肝移植後 1 年生存率は 79% で、HIV 陰性患者の 88% と有意差はなかったとされている³⁵⁾。また、ピッツバーグ大では 1997 年以降 HIV 患者 29 名 (26 例は血友病、HCV 陽性は 89%) に肝移植を施行された³⁶⁾。HAART は術前 1 例、16 例は移植時に施行され、移植時には 12 例が HIV-RNA は感度以下となっており、1 年生存率は 76% であった。

HAART が登場した 1997 年以降の肝移植症例の UNOS における retrospective study (HIV 陽性 138 名、HIV 陰性 30,520 名) では HIV のみ陽性患者の予後は比較的良好であった³⁷⁾。その研究では HIV-HCV 重複感染患者の予後は HCV のみ陽性患者に比較して不良であったと報告されている。シリーズでの報告は表 3 に示す³⁸⁻⁴²⁾。その他もレビューや肝移植への期待、適応の評価など散発的な報告が多いのが現状である⁴³⁻⁵⁷⁾。

最近のフランスよりの 14 例の報告では、インターフェロン、HAART 療法、肝線維化などの詳細な報告がなされている⁵⁸⁾。全例、術前血中 HIV 量は検出感度以下で、CD4⁺T 細胞数は 85-1,015 と幅があった。カルシニューリン阻害剤は tacrolimus を 0.5 mg/週で基本的には術後 2 週間目より開始されているが、それでも 5 例 (36%) で過剰投与となっていた。

また、HAART も術後 2 週間目より再開されていた。結果としてステロイド投与期間が長期に渡っている。肝移植後 12 カ月目の肝生検では FCH 1 例、F3 1 例、F2 2 例、F1 5 例であった。移植予後は 1 例を FCH により失ったのみであり、encouraging な成績であると考えられる。

また、肝腎同時での HIV 感染者に対する臓器移植の報告も散見されている^{59,60)}。

3. 本邦での HIV 陽性患者に対する生体肝移植

厚生労働省の小池班では、HIV-HCV 重複感染例に対する肝移植として、東京大学 6 例、広島大学 1 例を報告している^{61,62)}。しかし、血友病保因者よりの生体肝移植も 2002 年に報告されており⁶³⁾、実際には 10 例ほどの生体肝移植が施行されているようである。情報の集約化が本患者群に対する肝移植成績の向上には不可欠であり、今後の報告が待たれる。

小池班での東京大学での 6 例報告のみが公表されているので、引用する⁶⁴⁾。HCV 遺伝子型は、1a: 1 例、1a+1b: 1 例、1b+3a: 1 例、2a: 1 例、2a+2b: 1 例、3a+1b: 1 例で、HVC-RNA は 2.8-1,410 KIU/ml、HIV-RNA は 2 例が 50 copies/ml 以下と検出感度以下、CD4⁺T 細胞数は 120-618 (microl) と 2 例で 250 (microl) 以下であった。2005 年報告の時点で 6 例中 4 例が生存し、死亡例での小腸出血 (サイトメガロウイルス腸炎疑い)、グラフト機能不全とされている。2 例の死因は生存例では術後インターフェロン療法まで施行されているが、2 例で中断されていた。HAART 療法は

表3 世界での HIV 感染者に対する肝移植の報告

報告年, 移植施設 (報告誌)		n	生存	備考
2003 Pittsburgh (J Inf Dis ⁷¹)	HIV	24	3年 72.8%	患者死亡のリスクファクターは HCV+, CD4+ < 200/μl, HAART 開始不可, HIV viral load > 400 copies/ml.
	HIV+HCV	15	3年 56.9%	
2003 Pittsburg Miami (Liver Transpl ⁷²)	HIV+	16	14/16 生存	2例が肝障害にて HAART 中止。13/16 が移植前に HIV 検出感度以下。CD4+ < 200/μl (6/16), < 100/μl (2/16), 急性拒絶 (6/16), FK レベル上昇 (6/16)。
	HIV+HCV	11		
2004 Review (Liver Transpl ⁷⁴)	全世界	51	80% 生存	68% が HCV 重複感染。
	Pittsburg	29	20/29 生存	
2004 King's (Liver Transpl ⁷⁵)	HIV+HCV	7	2/7 生存	4名は HCV 再発, 敗血症で死亡。HBV 再発なし。
	HIVのみ	7	7/7 生存	
2005 Madrid (Liver Transpl ⁷⁶)	HIV+HCV	4	3/4 生存	1例 17カ月で FCH にて死亡。CD4+ < 100/μl (2/16)。急性拒絶 (1/4), 日和見感染なし。
2005 Essen (Liver Int ⁴²)	HIV+HCV	5	2/5 生存	2生存例は HAART あり。
2007 Barcelona (J HIV Ther ⁷⁸)	HIV+HCV (n>200)	Review	1年 50-55% (OLT なしで)	移植適応: CD4+ > 100/μl. HIV 検出感度以下。SVR 率 15-20%。
2007 Miami (Transplantation ⁷⁹)	HIV+	15	3年 73.3%	感染性合併症 26.7% vs 8.7% (p=0.006)。適応: CD4+ > 100/μl, HIV < 200 copies/mm ³ 。
	HIV-	857	3年 79.4%	
2008 Vienna (Eur J Clin Inv ⁴²)	HIV-HCV	31 (移植後)	SVR 率 28%	免疫抑制剤は HCV ウイルス量を増やす。CD4+ が保たれていれば IFN 効果的。
	HIV-HCV	20 (移植前)	SVR 率 50%	
	HCVのみ	25 (移植前)	SVR 率 56%	
2008 UNOS (Transplantation ⁷⁷)	HIV+	138	2年 70% 3年 66%	HAART 登場以降の症例。HCV+ では予後悪い。
	(HIV+HCV)	58	2年 52%	
	HIV-	30,520	2年 81% 3年 77%	
2008 France (THEVIC study group) (Hepatology ²⁹)	HIV-HCV	35	2年 73% 5年 51%	多変量解析にて術前 MELD スコアが生存に最も寄与。HIV 重複で F2 以上への進展早い。移植適応: CD4+ > 100/μl, HIV 検出感度以下。
	HCVのみ	44	2年 91% 5年 81%	
2009 France (J Hepatolo ⁷⁰)	HIV+HCV	14	2年 93%	移植適応: HIV 検出感度以下。AIDS なし。FK, HAART とともに術後 2W より再開。FK の過剰投与 5/14 (36%)。FCH で 1例死亡。1年で F2 2, F3 1, F4 (FCH) 2例。
2009 Bilbao, Spain (Transplant Proc ⁷³)	HIV-HCV	12	3年 62%	患者生存, HCV 再発, FCH の頻度など変わらない。
	HCVのみ	59	3年 84% (p=0.09)	

HIV : human immunodeficiency virus, HCV : hepatitis C virus, HBV : hepatitis B virus, HAART : highly active antiretroviral therapy, FCH : fibrosing cholestatic hepatitis, SVR : sustained virological response

1例ではインターフェロンにて HIV ウイルスが消失し, 施行していないとされている。第1例目では第8因子製剤投与は術後1度も必要なかったとされている。

疫学の部分で述べたように, 血液製剤による HIV-HCV 重複感染患者で既に肝硬変となっている患者約 50例, また慢性肝炎患者 1例が今後本邦でも肝移植

適応となってくる可能性があり, 十分な情報集約が必要となる¹⁰。

4. HIV-HCV 重複感染者への肝移植の問題点⁶⁴⁾

HIV-HCV 重複感染者に対する肝移植で通常の肝移植と異なる問題点として, 次のような事項が挙げられる。①HAART との併用によるカルシニューリン阻害

薬の著明な血中濃度上昇⁶⁵。②適正な HAART 開始のタイミングが未確立で、早期開始での薬剤性肝障害のリスク高⁶⁶。③HAART 開始の遅れによる日和見感染のリスク。④HIV 陽性患者に対して移植の考慮が遅れ、結果として移植時期が遅れる。⑤HIV のみ陽性患者に比較して、HCV 再発後の進展が早い^{67,68}。⑥インターフェロン、ribavirin などの抗ウイルス剤の免疫系を介しての HIV ウイルス動態、HAART 薬剤との相互作用などが挙げられている^{69,73}。また T 細胞数と急性拒絶反応との関係を論じている文献もある⁷⁴。インターフェロンの開始時期など移植後の HCV 対策、至適免疫抑制法、薬物血中濃度モニターなどの報告も検討が進んできており、今後の報告が待たれる^{75,79}。肝移植後のインターフェロンの効果についてまとめたレビューによると、SVR 率は 0-50% と幅があるが、HIV 陽性患者では特に貧血、白血球減少のため、副作用が多く、growth factor 投与により継続が可能になるという報告であった⁸⁰。

また、本邦では血友病患者に対して行われた汚染血液が原因となっていることが多いため、術中、術後の移植肝が働き出すまでの凝固、出血管理が困難であることが挙げられる。また、生体肝移植を考慮する場合、保因者のドナーしか存在しない場合の保因者ドナー肝切除のリスク評価なども問題となるであろう⁸¹。

IV. おわりに

以上、現在までの HIV-HCV 重複感染者に対する肝移植について概説した。脳死肝移植数が少ない本邦では生体肝移植に頼らねばならない部分も多いが、これまでの脳死肝移植の知見が当てはまらない部分もあり、未解決の問題はいまだ山積されている。また、本邦ではほとんどの患者が血液製剤による薬害であるため、救済医療としても今後肝移植の重要性が増してくると考えられる。

本論文は厚生労働省厚生労働科学研究 H21-エイズ-一般-004 により執筆した。

文 献

- 1) 平成 19 年度厚生労働省エイズ動向委員会報告
http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/mhw_survey.htm
- 2) Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, *et al.* Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1487-1493.
- 3) Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008; 48: 200-207.
- 4) Wojcik K, Vogel M, Voigt E, *et al.* Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients: outcome in the Bonn cohort. *AIDS* 2007; 21: 1363-1365.
- 5) Ballester JM, Rivero RA, Villaescusa R, *et al.* Hepatitis C virus antibodies and other markers of blood-transfusion-transmitted infection in multi-transfused Cuban patients. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 2: S39-S46.
- 6) Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, *et al.* Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713.
- 7) Thomas DL. The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. *Annu Rev Med* 2008; 59: 473-485.
- 8) Butt AA, Fultz SL, Kwon CK, *et al.* Risk of diabetes in HIV infected veterans pre-and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology* 2004; 40: 115-119.
- 9) Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breux K, *et al.* Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-247.
- 10) 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業: 平成 20 年度報告書. 財団法人エイズ予防財団.
- 11) Franchini M, Nicolini N, Capra F. Treatment of hepatitis C in hemophiliacs. *Am J Hematol* 2006; 81: 696-702.
- 12) Kessler CM. Update on liver disease in hemophilia patients. *Semin Hematol* 2006; 43 (1 Suppl 1): S13-S17.
- 13) Rumi MG, De Filippi F, Santagostino E, *et al.* Hepatitis C in haemophilia: lights and shadows. *Haemophilia* 2004; 10 Suppl 4: 211-215.
- 14) Wilde JT. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 1-8.

- 15) Kumar R, Singla V, Kacharya S. Impact and management of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection in HIV patients. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 136-147.
- 16) Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, *et al.* Human immunodeficiency virus and liver transplantation: our point of view. *Transplant Proc* 2008; 40: 1965-1971.
- 17) Vennarecci G, Ettore GM, Antonini M, *et al.* Liver transplantation in HIV-positive patients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1936-1938.
- 18) Miro JM, Aguero F, Laguno M, *et al.* Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* 2007; 12: 24-35.
- 19) Castells L, Escartín A, Bilbao I, *et al.* Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients: a case-control study. *Transplantation* 2007; 83: 354-358.
- 20) Miró JM, Laguno M, Moreno A, *et al.* Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006; 44 (1 Suppl): S140-S145.
- 21) Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, *et al.* Pre-transplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 1425-1430.
- 22) Antoniadis C, Macdonald C, Knisely A, *et al.* Mitochondrial toxicity associated with HAART following liver transplantation in an HIV-infected recipient. *Liver Transpl* 2004; 10: 699-702.
- 23) Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2: S104-S108.
- 24) Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, *et al.* Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients. *J Hepatol* 2005; 42: 341-349.
- 25) Polard E, Camus C, Abault AY, *et al.* Retransplantation for acute liver failure due to combined antiviral agents in an HIV-HCV coinfecting liver transplant recipient. *Transplantation* 2005; 80: 1136-1138.
- 26) Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, *et al.* Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 422-427.
- 27) Ettore GM, Vennarecci G, Boschetto A, *et al.* Resection and transplantation: evaluation of surgical perspectives in HIV positive patients affected by end-stage liver disease. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 167-169.
- 28) Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D, *et al.* Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 2007; 84: 697-705.
- 29) Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebah M, *et al.*; THEVIC Study Group. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008; 47: 407-417.
- 30) Maida I, Núñez M, González-Lahoz J, *et al.* Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting candidates: what is the most appropriate time for evaluation? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 599-601.
- 31) Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D, *et al.* Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 2007; 84: 697-705.
- 32) Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, *et al.* MELD is an important predictor of pre-transplant modality in HIV-infected liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2009 (in pres).
- 33) Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, *et al.* Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990; 49: 354-348.
- 34) Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, *et al.* Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl* 2004; 10 (10 Suppl 2): S39-S53.
- 35) Roland ME, Adey D, Carlson LL, *et al.* Kidney and liver transplantation in HIV-infected patients: case presentations and review. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17: 501-507.
- 36) Ragni MV, Belle SH, Im KA, *et al.* Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412-1420.
- 37) Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2008; 85: 359-368.
- 38) Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, *et al.* Orthotopic

- liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003; 9: 239-247
- 39) Norris S, Taylor C, Muiesan P, *et al.* Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 1271-1278.
- 40) Moreno S, Fortún J, Quereda C, *et al.* Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Liver Transpl* 2005; 11: 76-81.
- 41) Radecke K, Frühauf NR, Miller M, *et al.* Outcome after orthotopic liver transplantation in five HIV-infected patients with virus hepatitis-induced cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25: 101-108.
- 42) Reiberger T, Rasoul-Rockenschaub S, Rieger A, *et al.* Efficacy of interferon in immunocompromised HCV patients after liver transplantation or with HIV co-infection. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 421-429.
- 43) Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfected patients. *AIDS Rev* 2007; 9: 131-139.
- 44) Bonacini MJ. Diagnosis and management of cirrhosis in coinfecting patients. *Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 Suppl 2: S38-S46.
- 45) Pellicano R, Fagoonee S, Repici A, *et al.* Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: a dangerous dealing. *Panminerva Med* 2007; 49: 79-82.
- 46) Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14: 371-386.
- 47) Petrovic LM. HIV/HCV co-infection: histopathologic findings, natural history, fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article. *Liver Int* 2007; 27: 598-606.
- 48) Adeyemi OM. Hepatitis C in HIV-positive patients—treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 75-87.
- 49) Sherman M, Cohen L, Cooper MA, *et al.* Clinical recommendations for the use of recombinant human erythropoietin in patients with hepatitis C virus being treated with ribavirin. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 479-485.
- 50) Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *J Hepatol* 2006; 44 (1 Suppl): S49-S55.
- 51) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, *et al.* Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.
- 52) Tien PC; Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2338-2354.
- 53) Sulkowski MS. Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004; 1: 128-135.
- 54) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, *et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789.
- 55) Bräu N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 33-51.
- 56) Núñez M, Soriano V. New hopes for HIV and HCV coinfection in 2004. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 232-251.
- 57) Testillano M, Fernandez JR, Suarez MJ, *et al.* Survival and hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-and hepatitis C virus-coinfecting patients: experience in a single center. *Transpl Proc* 2009; 41: 1041-1043.
- 58) Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M, *et al.* Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfecting patient with haemophilia. *AIDS* 2008; 22: 2047-2049.
- 59) Roland ME, Barin B, Carlson L, *et al.* HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1-and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 2008; 8: 355-365.
- 60) HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン:平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班. 2005.
- 61) Sugawara Y, Ohkubo T, Makuuchi M, *et al.* Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient

- with hemophilia. *Transplantation* 2002; 74: 1655-1656.
- 62) Horita K, Matsunami H, Shimizu Y *et al.* Treatment of a patient with hemophilia A and hepatitis C virus-related cirrhosis by living-related liver transplantation from an obligate carrier donor. *Transplantation* 2002; 73: 1909-1912.
- 63) Polak WG, Gladysz A. Solid organ transplantation and HIV infection. *Ann Transpl* 2003; 8: 16-21.
- 64) Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallee JC, *et al.* Enfuvirtide: safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 1336-1342.
- 65) Singal AK, Anand BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3713-3724.
- 66) Graham CS, Baden LR, Yu E, *et al.* Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 562-569.
- 67) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
- 68) Lavuer GM, Lucas M, Timm J, *et al.* Full-breadth analysis of CD8+T-cell responses in acute hepatitis C virus infection and early therapy. *J Virol* 2005; 79: 12979-12988.
- 69) Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, *et al.* Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407-413.
- 70) Samri A, Roque-Afonso AM, Beran O, *et al.* Preservation of immune function and anti-hepatitis C virus (HCV) immune response after liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients (ANRS-HC08 "THEVIC" trial). *J Hepatol* 2009 (in press).
- 71) Weis N, Lindhardt BO, Kronborg G, *et al.* Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin Inf Dis* 2006; 42: 1481-1487.
- 72) Ciuffreda D, Comte D, Cavassini M, *et al.* Polyfunctional HCV-specific T-cell responses are associated with effective control of HCV replication. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2665-2677.
- 73) Bhagat V, Foont JA, Schiff ER, *et al.* Spontaneous clearance of hepatitis C virus after liver transplantation in two patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Liver Transpl* 2008; 14: 92-95.
- 74) Reiberger T, Rasoul-Rockenschaub S, Rieger A, *et al.* Efficacy of interferon in immunocompromised HCV patients after liver transplantation or with HIV co-infection. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 421-429.
- 75) Castells L, Esteban JI, Bilbao I, *et al.* Early antiviral treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006; 11: 1061-1070.
- 76) Moreno A, Bárcena R, García-Garzón S, *et al.* HCV clearance and treatment outcome in genotype 1 HCV-monoinfected, HIV-coinfecting and liver transplanted patients on peg-IFN-alpha-2b/ribavirin. *Hepatology* 2005; 43: 783-790.
- 77) Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, *et al.* Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation*. 2008; 86: 269-274.
- 78) Rafecas A, Rufí G, Figueras J, *et al.* Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004; 10: 1320-1323.
- 79) Fredrick RT, Hassanein TI. Role of growth factors in the treatment of patients with HIV/HCV coinfection and patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (1 Suppl): S14-S22.
- 80) Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, *et al.* Role of therapeutic drug monitoring in a patient with human immunodeficiency virus infection and end-stage liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 2609-2610.

