

Il trattamento DAA nei pazienti con infezione da HCV/HIV in lista di attesa per il trapianto di fegato.

DAA-treatment outcomes in HCV/HIV co-infected patients on waiting list for liver transplant.

Giovanni Guaraldi¹, Erica Franceschini¹, Barbara Beghetto¹, Lorenzo Badia², Giovanni Dolci¹, Giluia Nardini¹, Valentina Serra³, Giuseppe Tarantino³, Fabrizio Di Benedetto³, Cristina Mussini¹.

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia

² Clinica delle Malattie Infettive, Università di Bologna

³ Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università di Modena e Reggio Emilia.

Autore per la corrispondenza:

Giovanni Guaraldi, MD
Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults
University of Modena and Reggio Emilia
Largo del Pozzo, 71
41124 Modena, Italy
giovanni.guaraldi@unimore.it

Keywords:
HCV-HIV co-infection, waiting list, DAA-treatment

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(2): 29-34

DOI: 10.19198/JHA31427

Riassunto

SOF-T-PRE-OLT è uno studio pilota per valutare il beneficio dei regimi antivirali ad azione diretta (DAA) contenenti Sofosbuvir nei pazienti con co-infezione HCV/HIV inseriti in lista trapianto per end-stage liver disease (ESLD). L'obiettivo è determinare il beneficio del trattamento DAA per prevenire la recidiva HCV e la risposta virologica sostenuta post-trapianto epatico (risposta virologica sostenuta (SVR)) alla settimana 12 e migliorare la sopravvivenza. L'obiettivo secondario è valutare la tollerabilità del trattamento DAA nei pazienti con MELD tra 15 e 35.

SOF-T-PRE-OLT è uno studio prospettico pilota di fase IIb. Lo studio ha incluso pazienti con co-infezione HCV/HIV (tutti i genotipi) che erano in lista di attesa (WL) per trapianto epatico ortotopico (OLT) a causa di ESLD e/o di un carcinoma epatocellulare (HCC), purché all'interno dei criteri di trapiantabilità di Milano, e con punteggio MELD compreso tra 15 e 35. I pazienti non dovevano essere stati trattati in precedenza con un trattamento anti-NS5B.

I pazienti arruolati hanno ricevuto nella fase pre-OLT un trattamento con Sofosbuvir (SOF) (400 mg) e ribavirina (RBV) (800-1200 mg) per 48 settimane, o fino al trapianto epatico ortotopico. A dicembre 2014 il protocollo è stato emendato passando all'associazione Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV).

Undici pazienti con co-infezione HCV/HIV con ESLD (2 con HCC) in lista di attesa per OLT hanno ricevuto un trattamento con SOF e RBV. Due pazienti hanno eseguito ri-trattamento con l'associazione SOF/LDV. Non sono stati registrati eventi avversi che hanno necessitato la sospensione del trattamento. Sette pazienti sono stati sottoposti a OLT. Un paziente è stato escluso dalla lista di attesa per il riscontro di un carcinoma polmonare.

Abstract

SOF-T-PRE-OLT is a pilot study in HCV/HIV co-infected patients to determine whether direct acting antiviral (DAA) treatment before liver transplantation (LT) could prevent HCV recurrence as determined by a post-LT Sustained Virological Response (SVR) at week 12 and improve survival. Secondary objective was tolerability of DAA treatment in patients with MELD between 15 and 35.

Prospective, open label, pilot study, phase IIb. The study included HCV/HIV co-infected patients (all genotypes) who were on waitlist (WL) for LT due to end stage liver disease (ESLD) and/or hepatocellular carcinoma (HCC), meeting the Milan criteria with MELD between 15-35 with no previous NS5B treatment.

Enrolled patients received sofosbuvir (SOF) (400 mg) and ribavirin (RBV) (800-1200 mg) before LT up to 48 weeks, or until LT. Protocol amendment (Dec 2014) replaced SOF with SOF/Ledipasvir (LDV).

Eleven HCV/HIV patients with ESLD (2 with HCC) on WL received SOF and RBV, two of them received also LDV. No adverse events that implicate drug suspension were recorded.

Seven patients underwent LT, one was dropped out from WL due to lung cancer diagnosis, 3 are still on WL.

All patients that underwent LT obtained undetectable HCV-RNA, 5 patients more than 30 days pre-LT (116 ± 38 SD days), 2 less than 30 days pre-LT. Five patients out of 7 obtained post-LT W12 SVR. The remaining 2 experienced post-LT HCV recurrence, meeting criteria for Fibrosing Cholestatic Hepatitis, respectively at 21 and

Tutti i pazienti sottoposti a OLT avevano ottenuto un HCV-RNA non rilevabile, 5 pazienti per oltre 30 giorni pre-OLT (116 ± 38 giorni SD), 2 pazienti per meno di 30 giorni pre-OLT. Cinque pazienti su 7 hanno raggiunto l'obiettivo SVR post-OLT. Due pazienti in fase post-OLT hanno sviluppato una recidiva HCV con manifestazione clinica compatibile con epatite fibrosante colestatica rispettivamente a 21 e 37 giorni post-OLT. Uno dei due pazienti era rimasto HCV-RNA non rilevabile per 106 giorni pre-OLT. Questi due pazienti non hanno sviluppato resistenza a SOF e sono stati efficacemente trattati con SOF/LDV + RBV. Attualmente tutti i pazienti trapiantati sono viventi, con HCV-RNA non rilevabile dopo OLT.

Il trattamento di combinazione SOF e RBV nei pazienti con co-infezione HCV/HIV in lista trapianto è risultato ben tollerato ed efficace per evitare la recidiva dell'HCV post-OLT.

Nel periodo post-OLT il trattamento SOF/LDV + RBV è stato in grado di guarire efficacemente due episodi di epatite fibrosante colestatica. Il tasso di sopravvivenza a 1 anno di questa casistica è stato del 100%.

37 days post-LT. One of the two had undetectable HCV-RNA for 106 days pre-LT. These 2 patients did not develop SOF resistance and were effectively treated with SOF/LDV+RBV. At present all the patients are living with undetectable HCV-RNA after LT.

Administration of SOF and RBV before LT was well tolerated and effective to avoid HCV recurrence in HCV/HIV patients with ESLD, showing no difference from HCV mono-infected patients. SOF/LDV+RBV cured post-LT Fibrosing Cholestatic Hepatitis and 1-year survival rate was 100%.

I pazienti con co-infezione da HIV/HCV con cirrosi hanno una maggior rischio di scompenso e di mortalità per causa epatica (1). Da circa 15 anni il trapianto di fegato è per loro un'opzione terapeutica possibile, pur nella consapevolezza che la sopravvivenza post trapianto rimane ridotta rispetto alla popolazione mono-infetta, e nella casistiche pubblicate la sopravvivenza a 5 anni dal trapianto non supera il 50-55%.

La disponibilità di nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) ha radicalmente modificato l'approccio al trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) con importanti conseguenze anche al contesto trapiantologico.

L'accessibilità a questi farmaci in Italia è stata rapida, ma cionondimeno i centri clinici hanno dovuto cercare di trattare i pazienti più gravi nell'ambito di trial clinici o di protocolli "name based programs" (cosiddetti di uso compassionevole) al fine di ottenere trattamenti salvavita. In particolare il SOF è stato disponibile per uso compassionevole dal 2013, Daclatasvir (DCV) dal dicembre 2014. La commercializzazione di SOF è avvenuta a dicembre 2014 e quella di DCV da febbraio 2015. La combinazione di dosaggio fisso di SOF/Ledipasvir (LDV) è stata disponibile a partire da maggio 2015. L'eccellente profilo di efficacia e sicurezza di questi farmaci e la possibilità di utilizzo con regimi senza interferone hanno reso possibile la terapia con DAA anche nei pazienti con malattia epatica avanzata e con scompenso epatico, condizioni comuni nei pazienti in attesa del trapianto di fegato (LT). In particolare le terapie a base di sofosbuvir (SOF) hanno dimostrato un'elevata

efficacia e tollerabilità sia nei candidati a LT ortotopico (OLT) sia nei pazienti trapiantati (2). Diversi centri di trapianto in tutta Europa hanno iniziato a utilizzare questi farmaci, ma mancano studi clinici o rapporti di esperienza sul campo.

A tutt'oggi sono pubblicate solo piccole serie di dati di pazienti trattati con DAA durante la permanenza in lista di attesa per LT, e poche decine di pazienti trattati nel periodo post OLT, ma pochissime di queste casistiche includono pazienti con malattia da HIV (3-7).

Nei pazienti in lista per trapianto rimane però estremamente controverso quando utilizzare i DAA, se nel periodo pre- (3) o post- trapianto (8). Il trattamento nella fase pre-trapianto può migliorare le condizioni cliniche dei pazienti in lista ed è talora in grado di rimuovere il paziente, almeno temporaneamente, dalla lista trapianto. Questa strategia ha permesso di ridurre le liste di attesa ma talora ha escluso permanentemente pazienti dall'opzione trapiantologica per la comparsa di condizioni cliniche di non trapiantabilità, come ad esempio della comparsa de novo di una malattia da HCC multifocale o di una trombosi portale estesa (9). Al contrario il trattamento post OLT permette piene opzioni trapiantologiche, semplicemente posticipando il trattamento con DAA, ma mantiene in lista un paziente gravemente compromesso dal punto di vista della salute e a rischio di decesso in lista attiva (10).

SOF-T-PRE-OLT è uno studio pilota monocentrico per valutare il beneficio dei regimi DAA contenenti Sofosbuvir nei pazienti con co-infezione HCV/HIV inseriti in lista trapianto.

Caratteristiche		Pazienti trattati pre-trapianto* (N=11)
Età, anno mediana (IQR)		51 (50-52)
Sesso, maschi N (%)		8 (73%)
HCV Genotipo:	1a	4
	1b	2
	2	0
	3	2
	4	3
HCVRNA log ₁₀ IU/mL mediana (IQR)		5.13 (5.07-6.04)
Precedenti Trattamenti		11 (100%)
PEG IFN + RBV		
CD4 cell/mmc mediana (IQR)		508 (452 - 735)
HIVRNA undetectable N (%)		11 (100%)
Cirrosi N (%) con HCC N (%)		11 (100%) 3 (27%)
MELD mediana (IQR)		SCR 16 (13-18) BL 16 (14-18)
ART N (%)		11(100%)
Comprendente INSTI		9 (82%)
Comprendente Tenofovir		3 (27%)
Comprendente Maraviroc		6 (54%)
Farmaci anti-HCV utilizzati		
SOF + RBV		9 (80%)
SOF/LDV ± RBV (3 pre LT e 2 post LT)		5 (45%)
Durata di SOF <12; 12-24; >24 settimane		1;4;4
Durata di SOF/LDV 24 settimane		5
SOF + RBV SVR12 ITT		6/9 (67%)
SOF/LDV ± RBV SVR12 ITT		3/5(60%)

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione dello studio.

L'obiettivo primario era determinare il beneficio del trattamento DAA per prevenire la recidiva HCV e la risposta virologica sostenuta post-LT alla settimana 12 (SVR12) e migliorare la sopravvivenza. L'obiettivo secondario era valutare la tollerabilità del trattamento DAA nei pazienti con MELD tra i 15 ei 35.

Metodi

SOFT-PRE-OLT è uno studio prospettico pilota di fase IIb, condotto nell'Ambulatorio Trapianti HIV dell'Università di Modena e Reggio Emilia. Lo studio ha incluso pazienti con co-infezione HCV/HIV (tutti i genotipi) che erano in lista di attesa (WL) per OLT a causa di ESLD e/o di un carcinoma epatocellulare (HCC), e con punteggio MELD compreso tra i 15 ei 35. I pazienti non dovevano essere stati trattati

in precedenza con un trattamento anti-NS5B. I pazienti arruolati hanno ricevuto nella fase pre-OLT un trattamento con SOF (400 mg) e ribavirina (RBV) (800-1200 mg) per 48 settimane, o fino al trapianto epatico ortotopico. A dicembre 2014 il protocollo è stato emendato passando all'associazione SOF/LDV in combinazione con RBV 800 mg/die per 12 settimane. Sono stati inclusi tutti i pazienti co-infetti da HIV/HCV in lista di attesa per LT e congruamente presentavano un MELD superiore a 15. Le indicazioni per LT erano la cirrosi scompensata correlata all'HCV o il carcinoma epatocellulare (HCC) purché all'interno dei criteri di trapiantabilità di Milano. La SVR12 è stata definita da una determinazione di HCV-RNA non rilevabile 12 settimane dopo il termine del trattamento.

Il tasso di SVR12 è stato valutato con approccio “intention to treat” (ITT SVR12), definito come il tasso di SVR12 tra tutti i pazienti che hanno assunto almeno una dose di SOF.

Il genotipo HCV è stato valutato da test LIPA HCV 2.0; HCV RNA è stato misurato con Abbott Real Time HCV assay®.

In caso di insuccesso virologico è stato eseguito un sequenziamento delle regioni NS3, NS5A e NS5B per identificare la presenza di mutazioni.

HCV RNA e test di funzionalità epatica (compresi INR, bilirubina, albumina e creatinina) al basale, ogni 4 settimane durante il trattamento, alla fine della terapia e 4 e 12 settimane dopo il termine del trattamento. L'HIV RNA, la tipizzazione linfocitaria con conta CD4 e CD8 sono stati misurati al basale e ogni 12 settimane.

Risultati

Popolazione in studio.

In questo studio sono stati inclusi undici pazienti che rappresentano l'intera coorte dei pazienti con co-infezione HIV-HCV inseriti nella lista per LT nel periodo ottobre 2014-gennaio 2016.

La *Tabella 1* mostra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati. La coorte era rappresentata da 8 maschi e 3 femmine, di età compresa tra 50 e 52 anni. Tutti i pazienti eseguivano terapia antiretrovirale e avevano viremia HIV non rilevabile. La classe di farmaco antiretrovirale era rappresentata dagli inibitori dell'integrasi (INSTI 82%), principalmente rappresenta-

ta da raltegravir, utilizzato al fine di evitare interferenze farmacologiche con i trattamenti DAA. In maniera interessante il 54% dei casi i pazienti eseguivano maraviroc, ritenuto farmaco indicato nel paziente con progressione di fibrosi epatica nel contesto di NAFL/NASH. L'intera coorte aveva avuto uno o più trattamenti con PegINF+RBV sperimentando fallimento virologico, per protocollo erano tutti naive ai trattamenti con DAA.

Nel periodo di osservazione sono stati eseguiti 9 trattamenti con l'associazione SOF+RBV, tutti nel periodo pre LT. Sono inoltre stati eseguiti 5 trattamenti con l'associazione SOF/LDV± RBV, rispettivamente 3 nel periodo pre LT e 2 nel periodo post LT.

Trattamento

La *Tabella 2* descrive in dettaglio la tipologia e durata dei trattamenti eseguiti e l'outcome virologico dei pazienti inclusi nello studio, valutati nel periodo post-LT nei 7 pazienti che hanno ricevuto il trapianto e in 4 pazienti non trapiantati. Complessivamente ITT SVR12 è stata documentata in 6 pazienti su 9 trattati con l'associazione SOF+RBV (67%). In questo gruppo si sono verificati 2 relapse, rispettivamente a 21 e 37 giorni post-OLT. Uno dei due pazienti era rimasto HCV-RNA non rilevabile per 106 giorni pre-OLT. In entrambi i casi si è trattato di una manifestazioni clinica grave con esordio compatibile con il quadro clinico di epatite fibrosante colestatica che tuttavia è stata prontamente trattata, raggiungendo SVR12 con l'associazione SOF/LDV senza RBV.

SOF/RBV per 12-24 sett N=4/9	SOF/RBV per 24-48 sett N=4/9	SOF/RBV per <12 sett N=1/9	SOF/LDV/RBV per 24 sett N=5
RVR 1/4 (25%) EVR 3/4 (75%)	RVR 3/4 (75%) EVR 1/4 (25%)	RVR 1/1 (100%)	RVR 3/5 (60%) EVR 2/5 (40%)
↓	↓	↓	↓
SVR post trattamento /SVR post OLT N=2/4 (50%)	SVR post trattamento/ SVR post OLT N=3/4 (75%)	SVR post trattamento/ SVR post OLT N=1/1 (100%)	SVR post trattamento N=3/5 (60%)
↓	↓	↓	↓
4 LT -> 2 relapser post LT	2 LT -> 0 relapser post LT 2 no LT -> 1 relapser	1 LT -> 0 relapser post LT	2 relapser post SOF/LDV/ RBV trattamento

Tabella 2. Tipologia e durata dei trattamenti eseguiti e l'outcome virologico dei pazienti inclusi nello studio.

RVR: rapid virological response. EVR: early virological response.

In un caso, in un paziente che non ha ricevuto il trapianto, il relapse si è verificato a 98 giorni dalla fine del trattamento con SOF+Ribavirina. Nei 5 pazienti trattati con l'associazione SOF/LDV + RBV, ITT SVR12 è stata documentata in 3 pazienti (60%). In 2 pazienti si è verificato un relapse post trattamento. Nell'intera casistica dei relapse lo studio di genotipizzazione ha escluso la presenza di resistenze.

La *Tabella 3* descrive in dettaglio le caratteristiche viroimmunologiche dei pazienti, la durata dei trattamenti e il cambiamento del punteggio di MELD che si è verificato al termine del trattamento. Attualmente tutti i pazienti trapiantati sono viventi con HCV-RNA non rilevabile dopo OLT. In 9 i pazienti si è documentato un calo del punteggio di MELD al termine del trattamento. Questo evento ha comportato il "delisting" in tre pazienti. In un caso si è dovuto procedere alla rimozione del paziente dalla lista per LT per la documentazione, durante il periodo di follow up, di un adenocarcinoma polmonare. Al presente l'intera corte è vivente. Nessun paziente è attualmente in lista attiva per LT.

Discussione

Nel contesto clinico attuale uno studio che mostra una efficacia di trattamento con ITT SVR12 del 60% può sembrare un insuccesso clinico.

In realtà occorre contestualizzare dal punto di vista storico questa esperienza monocentrica che ha invece rappresentato l'opportunità unica di trattare pazienti in imminente pericolo di vita e che a tutt'oggi mostra una efficacia del percorso trapiantologico del 100% nei 7 pazienti che hanno ricevuto questa opzione chirurgica da circa 2 anni.

Ovviamente le attuali disponibilità di trattamento permettono di avere schemi di terapia basati sul genotipo e in cui il ruolo della RBV appare calare progressivamente anche nei pazienti con cirrosi avanzata o scompenso epatico.

Il trattamento di combinazione SOF+RBV nei pazienti con co-infezione HCV/HIV in lista trapianto è risultato ben tollerato ed efficace per evitare la recidiva dell'HCV post-OLT.

Nel periodo post-OLT il trattamento SOF/LDV+RBV è stato in grado di guarire efficacemente due episodi di

Paz	OLT indicazione	HIV T ₀ (copie/ml)	CD4 T ₀ (cell/ul)	Tempo in giorni tra HCV-RNA undetectability e LT	MELD (T ₀)	ΔMELD (fine trattamento/OLT)	Giorni di trattamento pre OLT	Relapse Post OLT in gg
1	scompenso	<40	488	30	15	-6	134	19 ^{c)}
2	HCC	<40	840	111	9 ^{a)}	+1	138	/
3	scompenso	<40	497	N/A	18	-5	No OLT	(98 gg dalla fine del trattamento con SOF + RBV) ^{c) d)}
4	scompenso	<40	452	81	15	+1	165	/
5	scompenso	<40	550	156	16	-5	182	/
6	scompenso	<40	552	106	20	-14	161	/
7	scompenso	<40	169	326	16	-4	336	19 ^{c)}
8	scompenso	<40	370	23	20	-9	37	/
9	HCC	<40	771	N/A	10 ^{a)}	-4	No OLT	/
10	scompenso	<40	735	N/A	16	-4 ^{b)}	No OLT	/
11	scompenso	<40	508	N/A	14	0 ^{b)}	No OLT	/ ^{d)}

Tabella 3. Tabella analitica che illustra le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati.

a) MELD non corretto per HCC - b) trattati con solo SOF/LDV+RBV - c) ritrattati con SOF/LDV+RBV - d) falliti dopo il trapianto

epatite fibrosante colestatica, condizione clinica letale nel 100% dei casi nell'era pre-DAA.

Questo studio affronta il tema del beneficio del trattamento con DAA nel periodo di permanenza in lista per LT. L'esperienza di questa casistica mostra che in pazienti avanzati il miglioramento biochimico ottenuto dal trattamento con DAA ha permesso il delisting di 3 pazienti su 11. Data l'esiguità del campione è difficile esprimere un giudizio di opportunità rispetto al problema annoso della scarsità di donazioni per la lista trapianto. In ogni caso ricorda l'esperienza osservata in passato (11) quando i candidati HBV per trapianto di fegato con cirrosi scompensata sono stati trattati con analoghi nucleosidici (NUC). Quasi un terzo di questi pazienti HBV è stato delistato durante la terapia con NUC e il loro miglioramento clinico è stato confermato fino a 5 anni. Se il miglioramento clinico del DAA possa condurre alla delisting di alcuni pazienti HCV è quindi una questione importante e ancora senza risposta che potrà avere conseguenze importanti sia a livello del paziente che anche in termini di risparmio di organi. Occorre però sottolineare che le politiche di allocazione degli organi non sono omogenee nei diversi centri trapiantologici, inoltre a tutt'oggi il paziente con malattia da HIV non riceve alcuna priorità rispetto alla popolazione generale, tuttavia può beneficiare della donazione da donatori a rischio indeterminato per HIV. Pertanto la scelta del rapporto costo-beneficio sul trattare in fase pre- o post- LT va valutata caso per caso,

considerando le effettive disponibilità di ricevere il trapianto durante la permanenza in lista. Nel caso in cui sia però imprevedibile la durata di permanenza in lista (come si verifica nei riceventi con emogruppi rari come il gruppo B), occorre massimizzare ogni tipo di intervento finalizzato a migliorare le condizioni cliniche del candidato. Il presente studio dimostra che, in cirrotici scompensati, i DAA di prima generazione sono efficaci e spesso portano ad un notevole miglioramento clinico del paziente e garantiscono un miglior outcome trapiantologico nella fase post LT. Oltre al beneficio individuale dei pazienti, possono portare a un delisting dei pazienti per significativo miglioramento del MELD con risparmio significativo degli organi dedicati al trapianto. Una parola di cautela è da menzionare rispetto a quanto tempo durerà il miglioramento clinico.

Il trattamento di combinazione SOF e RBV nei pazienti con co-infezione HCV/HIV in lista trapianto è risultato ben tollerato ed efficace per evitare la recidiva dell'HCV post-OLT. Nel periodo post-OLT il trattamento SOF/LDV + RBV è stato in grado di guarire efficacemente due episodi di epatite fibrosante colestatica. Il tasso di sopravvivenza di 1 anno di questa casistica è stato del 100%.

Acknowledgment

Lo studio è stato supportato da un grant gentilmente fornito da Gilead Sciences. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Araiz JJ, Serrano MT, García Gil FA, et al. *Intention-to-treat survival analysis of hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfecting liver transplant: Is it the waiting list?* Liver Transpl. 2016; 22: 1186–96.
2. Yang Y-M, Choi EJ. *Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials.* Therapeutics and clinical risk management. 2017; 13: 477–97.
3. Campos-Varela I, Moreno A, Morbey A, et al. *Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy.* Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43: 1319–29.
4. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. *Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 1993–2001.e1–2.
5. Londoño M-C, Manzardo C, Rimola A, et al. *IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfecting patients within the liver transplant setting.* J Antimicrob Chemother. 2016; 71: 3195–201.
6. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, et al. *Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/HCV coinfecting liver transplant recipients with recurrent HCV infection.* AIDS. 2016; 30: 93–8.
7. Aguilera V, Vinaixa C, Rubín A, et al. *Peri-Transplant Treatment with Direct-Acting Antivirals of HIV-HCV Coinfecting Patients.* J Hepatol. Elsevier; 2016; 64: S552.
8. Everson GT, Flamm SL, Landis C, Brown RS Jr., Fried MW, Terrault NA, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease.* Gastroenterology. 2015; 149: 649–59.
9. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, et al. *Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis.* Journal of Hepatology. 2016; 64: 1224–31.
10. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky J-M, Hezode C. *Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment.* Liver Transpl. 2015; 21: 408–9.
11. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. *Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis.* Hepatology. 2015; 61: 1809–20.