

Solid Organ Transplantasyonu Yapılmış Çocuk Hastalarda Sitomegalovirüs Enfeksiyonları

Cytomegalovirus Infections in Pediatric Solid Organ Transplant Patients

Soner Sertan Kara, Meltem Polat, Anıl Tapısız, Hasan Tezer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Sitomegalovirüs (CMV) organ transplantasyonu olan çocuklarda oluşturduğu morbiditeler, greft kaybı ve mortalite nedeniyle en önemli enfeksiyöz nedenlerden biridir. Çocuklarda CMV enfeksiyonu/hastalığı gerek önlem stratejileri, gerekse de tedavisi açısından henüz bilinmeyenlerle dolu olan ve çoğunlukla erişkin hasta çalışmalarının ve rehberlerinin yardımıyla hastaların ele alındığı bir konudur. Hastalık riski açısından, alıcı ve vericinin serolojik durumları, nakil olan organ tipi ve aldığı immünsüpresifler gibi pek çok neden erişkinlerdekine benzer özellikler taşımaktadır. Profilaksi, pre-emptif tedavi ve bunların karışımı olan hibrit stratejiler çocuklarda da kullanılmakta ve kendi avantaj ve dezavantajlarını içermekle beraber faydalı olabilmektedirler. CMV için gansiklovir şu an ilk tercih ilaç olarak kullanılırken, valgansiklovirin de çocuklarda faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocuk hastalar için ilaç tercihi, verilecek ilaçların dozajı, profilaksi/tedavinin süreleri, ilaçların yan-etkileri, enfeksiyon/hastalık sırasında uygulanması gereken tarama testlerinin tipi ve zamanlaması ve yardımcı tedavilerin etkinliği gibi henüz bilinmeyen sorular araştırılmayı; çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalar yapılarak cevaplarının ortaya konmasını beklemektedir. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 149-57*)

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirüs, solid organ transplantasyonu, çocuklar

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is one of the most important infectious agents after organ transplantation in children as it gives rise to morbidity, loss of the graft and mortality. CMV infection/disease is full of unknowns in terms of both prevention and treatment strategies in children; mostly, studies and guidelines for adult patients are used while the child is being evaluated. The serostatus of the donor and the recipient, the type of the organ transplanted and immunosuppressive treatment are risk factors of the disease, similar to adult patients. Pre-emptive combination prophylaxis and hybrid strategies are also used in children. These have both advantages and disadvantages but they can be used in children efficiently. Gancyclovir is used as the first drug choice for CMV and some recent studies suggest that valgancyclovir is also efficient in children. The choice of drug, the dosage of the drug, the duration of prophylaxis/treatment, the side effects of drug, the time required for tests during infection/disease and the efficacy of adjunctive treatment in children are questions that are waiting to be researched, and must be answered with multicenter, randomized and controlled studies.

(*J Pediatr Inf 2012; 6: 149-57*)

Key words: Cytomegalovirus, solid organ transplantation, children

Geliş Tarihi/ Received:
04.04.2012

Kabul Tarihi/Accepted:
07.05.2012

Yazışma Adresi:
Correspondence
Address:

Dr. Soner Sertan Kara
Gazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 202 42 47
E-posta:
drsoner@yahoo.com

©Telif Hakkı 2012
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.com
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available on-line at
www.cocukenfeksiyon.com

doi:10.5152/ced.2012.42

Giriş

Günümüzde solid organ transplantasyonu (SOT) gittikçe önem kazanmakta, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da klinikte önemi artmaktadır. Solid organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresyonun kolaylaştırdığı enfeksiyonlar post-transplant morbiditede önemli bir neden olmaktadır. Enfeksiyonlar içinde virüsler; özellikle sitomegalovirüs (CMV) en sık rastlanılan ajanlardan birisidir. Genel popülasyonda CMV seropre-

valansı %30 ile %97 arasında değişmekte ve yaşla birlikte artmaktadır. Çocuk SOT hastaları açısından veriler yetersizdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beş merkezde karaciğer transplant hastalarında nakilden sonraki ilk 2 yıl içinde CMV hastalığı oranı %10-20 arasında bulunmuştur (1). Akciğer transplant hastalarında da CMV viremisi %29-32 arasında bulunmuş, nakil sonrası ilk yılda CMV pnömonitisi %20 olarak saptanmıştır (2, 3). Profilaktik tedavi almayan renal transplantlı çocuklarda CMV hastalığı insidansı %12.3 olarak bildirilmektedir (4).

Diğer adıyla human herpesvirüs 5 (HHV-5) olan CMV, Betaherpesviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. CMV suşları arasında belirgin heterojenite vardır. Tükürük, idrar, cinsel temas, transplasental yol, emzirme, kan transfüzyonu, solid organ ve hematopoietik kök hücre transplantasyonları CMV'nin başlıca bulaş yollarını oluşturmaktadır (5-7). Virüs, genellikle asemptomatik enfeksiyona yol açarken, yaşam boyu latent kalıp, sonrasında reaktif olabilir. Özellikle CD34+ hematopoietik kök hücrelerinde saklanır ve dolaşıma monositler ile taşınır (8). Enfeksiyon durumunda virüsün kendisi, viral proteinleri veya nükleik asitleri dokulardan veya vücut sıvılarından izole edilebilir (9). İmmün kompetan hastalarda semptomatik hastalık genelde mononükleozis sendromu şeklinde karşımıza çıkar. HIV enfeksiyonu, solid organ ve kemik iliği transplantasyonları, yüksek doz steroid ve immün süpresif ilaç kullanımları gibi bağışıklık yanıtını azaltan durumlarda daha ciddi CMV hastalığı (önceki latent enfeksiyonun reaktivasyonu ya da yeni kazanılmış enfeksiyon şeklinde) gelişir (10).

CMV enfeksiyon ve hastalık tanımları 2006'da yapılmıştır (11). Buna göre:

i) CMV enfeksiyonu: Herhangi bir semptom olmaksızın (latent CMV'den farklı olarak) CMV replikasyonunun olması,

ii) CMV hastalığı: Herhangi bir semptomla beraber CMV enfeksiyonunun kanıtı olmasıdır. Ateş ve beraberinde kırgınlık, lökopeni, trombositopeni veya invazif doku hastalığının (örn: pnömonitis, hepatit) eşlik ettiği viral bir sendrom olarak da nitelendirilebilir.

İmmün kompromize hastalarda semptomatik CMV hastalığı hemen hemen her organı tutabilmekte ve karşımıza nedeni bilinmeyen ateş, pnömoni, hepatit, pankreatit, ensefalit, meningoensefalit, myelit, kolit, üveit, retinit ve nöropati ile çıkabilmektedir (11). Kesin tanı histopatolojik olarak konulabilir. Eğer profilaksi uygulanmazsa genelde semptomatik CMV hastalığı nakil sonrası ilk 1-4 ay arasında ortaya çıkar. CMV profilaksisi uygulandığında ise, hastalık profilaksi kesiminden sonraki ilk 1-4 ayda görülür (12).

Risk Faktörleri

Sitomegalovirüs enfeksiyonu, alıcıya vericinin doku/organından veya hastaneden/toplumdan bulaşabilir. Bunun dışında; primer CMV enfeksiyonu geçirmiş bir alıcıda, patojenin reaktif olmasıyla oluşabilir (12). Enfeksiyonun SOT hastalarında sık görülme nedenlerinin en başında, hastaların yüksek doz immün süpresif tedavi almalarıdır. Riskin en yüksek olduğu zaman immün süpresiflerin de en yoğun olarak kullanıldığı transplanttan sonraki ilk birkaç aydır. CMV enfeksiyonu

riski ayrıca akut rejeksiyon tedavisi sırasında kullanılan bolus steroid, anti-lenfosit globülin ve OKT3 tedavisi sırasında da artar. Hipogamaglobulinemi posttransplant CMV hastalığının kontrolünü zorlaştırabilir (13). CMV seronegatif bir alıcının, seropozitif bir donörden (D+/R-) bir organ alması da önemli bir risk faktörüdür. Seronegatif bir alıcının seronegatif bir donörden organ alması CMV enfeksiyonu riskini arttırmaz (11). Tablo 1'de CMV hastalığı için risk durumları derecelendirilmiştir (12).

CMV Hastalığı

Sitomegalovirus SOT hastalarında özellikle önlem tedavileri uygulanmadığında, viral enfeksiyonlar arasında görülen en önemli ajandır (11). Hastalık artmış morbidite, tedavi masrafı ve hatta mortalite ile ilişkilidir (14). CMV enfeksiyonu ayrıca sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, rejeksiyon atakları, post-transplant diyabet ve azalmış uzun dönem graft ve de hasta sağ kalımı gibi indirekt etkilerle ilişkilidir (15-20). CMV'nin, karaciğer transplant hastalarında prognozu belirleyen en önemli enfeksiyöz neden olduğu bildirilmiştir (21, 22).

Sitomegalovirus'a bağlı semptomatik hastalık transplant hastalarında alınan organ tipine göre değişkenlik göstermektedir. Literatürde erişkinlerdeki çalışmalarda, hiçbir önlem stratejisi uygulanmayan CMV hastalık insidansı; akciğer veya akciğer-kalp nakli alıcılarında %53-75, karaciğer nakillerinde %5-10, böbrek nakillerinde %5-23, kalp nakillerinde %30-40 arasında bulunmuştur (11, 23). Fakat yine de CMV hastalığı için en önemli risk faktörü primer CMV enfeksiyonu (D+/R-) olmasıdır. Çünkü reaktivasyon ile ortaya çıkan enfeksiyondan 3-4 kat daha sık oranda semptomatik hastalık insidansına sahiptir (11). CMV seropozitif alıcıdan organ alan seronegatif alıcılar (D+/R-) CMV enfeksiyonu açısından en yüksek riske sahip kişilerdir. Profilaksi başlanmazsa %50'den fazlasında semptomatik enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (11). Bir çalışmada çocuk hastalarda nakil öncesinde CMV seronegatifliği %20.3 oranında iken, sonradan %36'sında enfeksiyon gösterilmiş, CMV hastalığı ise enfekte hastaların %52'sinde gelişirken hepsinde ateş mutlaka bildirilmiştir (24).

Tablo 1. CMV hastalığı açısından risk değerlendirmesi

Risk grubu	Hasta özelliği
Yüksek risk	Tüm pozitif verici/negatif alıcı nakiller ve alıcı pozitif akciğer ve kısa barsak nakilleri
Orta risk	Alıcı pozitif karaciğer ve kalp nakilleri
Düşük risk	Alıcı pozitif böbrek nakilleri
En düşük risk	Alıcı negatif, verici negatif

Tanı

Nakil öncesi hem vericinin hem de alıcının mutlaka CMV serolojileri değerlendirilmelidir. Taramada anti-CMV IgG kullanılması önerilir (25-27). Yakın dönemde kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmış olması serolojik testlerin yorumunu zorlaştırır. Bu nedenle transfüzyon öncesi alınmış örneklerin değerlendirilmesi gerekir (28). Nakil sonrası dönemde CMV hastalığı tanısı için serolojinin hiçbir faydası yoktur. Düşük sensitivitesi nedeniyle CMV kan kültürünün de faydası kısıtlıdır. Ayrıca düşük spesifitesi nedeniyle CMV idrar kültürünün de tanıda yeri yoktur (29). Akciğer nakli olan bir hastada pozitif bir bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürü olması, pulmoner hastalık yerine sadece viral sekresyonu gösterebilir (30, 31). Antijenemi veya kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) her zaman pozitif olmasa da, özellikle gastrointestinal sistemin invaziv hastalığının doku örneği kültürleri tanı için bir seçenektir. CMV pp65 antijenemi testi klinik hastalığın tanısı için kullanılan bir semikantitatif testtir. Özellikle preemtif tedaviye başlarken ve tedavi cevabını izlerken önemlidir (13). Çalışmalarda genellikle boyanan hücre sayısının yüksek olmasının hastalıkla daha çok korele olduğu; ancak invazif doku hastalığın düşük ya da negatif hücre sayısı ile de olabildiği bildirilmiştir (32, 33). Hem ucuz olması hem de kolay yapılabilmesi antijeneminin avantajıdır. Sonuçların objektif yorumlanamaması, laboratuvarların standardizasyon problemleri ve nötropenide yapılamaması testin dezavantajlarıdır. Organ nakli merkezlerinde kantitatif nükleik asit testi (QNAT), antijeneminin yerine kullanılmaktadır. CMV QNAT testi (diğer adıyla CMV viral yük testi) hem tanı, hem de preemtif tedavi öncesi değerlendirme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir seçenektir. Ancak çoğu laboratuvar daha doğru ve hızlı sonuç vermesi gibi nedenlerle bu tekniğin yerine real-time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) tekniğini kullanılmaktadır (13, 34, 35). Ayrıca pp76 testi (bioMerieux, Marcy l'Étoile, Fransa) tam kanda pp76 geç mRNA'yı tespit eder, ancak bu testin klinik kullanımı hakkında kısıtlı veri vardır (35, 36).

Çalışmalarda yüksek viral yükün artmış hastalık geliştirme riski ile birlikte olduğu gösterilmiş, ancak tek değer bir viral yük yüksekliği olmasından ziyade, zaman içinde bir yükseliş trendi göstermesi hastalık tanısında daha değerli bulunmuştur (34, 37). Vücut bölgelerinden alınan örnekler de enfeksiyon tanısında kullanılabilir. İmmünohistokimya ile biyopsi materyallerinde bakılan viral antijenlerin veya inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi veya BAL sıvısında immünsitokimya ile pozitif hücre kültür sonuçları desteklenebilir. SOT hastalarında CMV'ye bağlı santral sinir sistemi hastalığı çok nadir görülmektedir. BOS'ta CMV DNA gösterilmesi tanısaldır. CMV retini-

ti ise genellikle oftalmolojik muayene ile tanı alır. CMV pnömonitisi şüphesi varsa BAL yapılabilir. Fakat BAL'da CMV gösterilmesi tanısal değildir. Kesin tanı için akciğer biyopsisi yapıp histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Virüs yükü ya da diğer laboratuvar tetkikleri tanıda çok faydalı değildir. Uluslararası CMV Konsensus Rehberlerinde nakil öncesi verici ve alıcının CMV serolojisi mutlaka değerlendirilmesi ve alıcının negatifliği durumunda nakil esnasında serolojinin tekrarı önerilmektedir (13). Diğer bir sorun da maternal antikolar nedeniyle 18 ayın altında CMV serolojisinin yorumlanmasının zorluğudur. Bu nedenle alıcı CMV IgM pozitif veya idrar kültüründe CMV üremesi olmadıkça CMV negatif kabul edilir (12). Buna karşılık negatif bir idrar kültürü, virüsün bulunmadığı intermittan bir döneme de denk gelebilir (13). Tanı, tedavi planı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hem antijenemi hem de QNAT viral yük testlerinin kullanımı uygundur. Ancak uluslararası kullanılan sabit bir sınır değer yoktur.

Sitomegalovirus-spesifik T-hücre cevabını ölçen immün monitorizasyon da benzer amaçlarla faydalı olabilir. Deneysel olarak CMV'ye yönelik pek çok T-hücre tanı yöntemi vardır; QuantiFERON-CMV, ELISPOT, intrasellüler sitokin boyama, MHC multimer boyama ve Cylex ImmunoKnow bu yöntemlerden bazılarıdır. Fakat bunların klinik kullanımı henüz yaygın değildir. İmmünojenik monitorizasyon rutin takipte şu an için uygulanamaz (13).

CMV için Önlemler

Sitomegalovirus önlem stratejileri ile hem CMV hastalığı hem de CMV ilişkili mortalitede belirgin azalma sağlanmaktadır. Başlıca 2 ana yöntem kullanılmaktadır; profilaksi ve pre-emtif tedavi. Çocuklarda hem pre-emtif hem de antiviral profilaksi tedavileri kullanılır. Fakat bu konuda veriler yetersizdir. Her ikisini kombine olarak kullanılan stratejiler de vardır.

Profilaksi

Antiviral tedavinin tüm hastalara; tüm riskli gruplara verilmesidir. Erişkinlerde antivirallere transplanttan sonraki erken veya orta dönemde başlanarak, genellikle 3-6 ay devam edilir (13). Genel olarak çocuklarda da profilaksi kullanımı erişkinlerdekine benzer şekildedir. Çocuklarda da alıcı ve vericinin CMV durumlarına bakılarak ayarlanır. Tablo 2'de çocuklarda CMV profilaksisine yaklaşım gösterilmektedir (13). Bu önerilen rejimler daha çok uzman görüşlerine ve erişkin çalışmalarına dayandırılmaktadır. Profilakside kullanılabilen ilaçlar asiklovir, valasiklovir, intravenöz (iv)/oral gansiklovir ve valgansiklovirdir. Önceki çalışmalarda asiklovirin CMV'yi önlemede etkinliğinin daha düşük olduğu saptanmıştır (38). Çocuklarda profilakside önerilen ve en sık kullanılan ilaç iv gansiklovir (13)

Tablo 2. Çocuklarda CMV'nin önlenmesi için önerilen tedavi rejimleri

Risk kategorileri	Önerilen rejim(ler)	Alternatif rejim(ler)
Düşük (R+ renal transplant)	iv gansiklovir, 2 hafta; takibinde po valgansiklovir ^a , 10 hafta süreyle	iv gansiklovir, 12 hafta süreyle Bazı merkezlerde 2-4 hafta süreyle profilaksi
Orta (R+ karaciğer ^b ve kalp transplantları)	iv gansiklovir, 12 hafta süreyle	iv gansiklovir, 2 hafta süreyle; takibinde po valgansiklovir ^a , 10 hafta süreyle Bazı merkezlerde 2-4 hafta süreyle profilaksi
Yüksek (Tüm D+/R- transplantlar ve R+ akciğer ve kısa barsak ^c transplantlar)	iv gansiklovir, 12 hafta süreyle	Bazı merkezlerde 2-4 hafta süreyle profilaksi; bazı merkezlerde ise 6 aya varan profilaksi

^aÇocuğun oral tedaviyi alabildiği kabul edilmekle birlikte aksi halde iv gansiklovir kullanılır, ^bBazı otörlere göre R+ karaciğer alıcıları en düşük risk grubunda yer almaktadır, ^cBazı otörlere göre R+ kısa barsak alıcılarını orta derece risk grubuna koymaktadır, CMV: Sitomegalovirüs, iv: İntravenöz, po: Oral

olmakla birlikte, bu konuda yakın zamanda yapılan bir çalışmada karaciğer ve böbrek nakli yapılmış çocuklarda gansiklovir ve valgansiklovir profilaksisi kullanımı karşılaştırılmış; etkinlik ve güvenilirlikleri arasında fark bulunmamıştır (39). Profilakside önerilen iv gansiklovir dozu 5 mg/kg/gün iken bazı merkezler ilk 2 haftada gansikloviri 10 mg/kg/gün olarak kullanırken, bazı merkezler de 5 mg/kg/gün dozunda uzun dönem (12 hafta) profilaksi kullanmaktadır (40). Valgansiklovir, gansiklovirin oral olarak kullanılan L-valil ester ön-ilaçtır. Antiviral etkisini, gansiklovir-trifosfat şeklinde CMV DNA polimeraz enzimini yarışmacı substrat olarak inhibe ederek göstermektedir. Oral valgansiklovirin emilimi çok iyidir. İlacın biyoyararlanımı %60 civarındadır ve uygulandıktan 1-3 saat sonra plazma tepe değerine ulaşır. Valgansiklovir oral yolla alındıktan sonra intestinal ve hepatik metabolik yollarla gansikloviere çevrilir. Eliminasyonu ise renal yolla, gansiklovir atılımı şeklindedir (41). Valgansiklovir kullanımındaki problemler; uzun süren tedavi süresi nedeniyle ilaç direncinin çabuk gelişecek olması, ilaç toksisitesi, azalmış hasta uyumu ve maliyet artışıdır (42). Valgansiklovirin çocuk SOT hastalarında faydalı olduğuna dair veriler yetersizdir. Camacho-Gonzalez ve ark. (42) tarafından yapılan bir çalışmada CMV profilaksisinde valgansiklovir kullanımının çocuklarda etkili olduğu, 24 hafta süreyle ve 15 mg/kg/gün dozunda (maksimum 900 mg/gün) kullanıldığında hiç CMV hastalığı görülmediği ve geç dönem hastalığın da az görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmada ilaca bağlı yan etki olarak en sık lökopeni görüldüğü bildirilmiştir. Başka çalışmalarda (39, 43) valgansiklovir kullanımını desteklerken, bunun aksini gösteren başka bir çalışmada 6 aylık valgansiklovir ile yapılan profilaksi sonrasında, primer geç dönem CMV hastalığının sık görüldüğü bildirilmiştir (44).

Sitomegalovirus profilaksisinde tedavi süresi immün süpresyonun derecesine; kullanılan ilaçlara (özellikle anti-lenfosit ilaçlar) bağlı olarak değişir. Erişkinlerde yapılan IMPACT çalışmasında D+R- olan renal transplant hastalarında 100 ve 200 gün profilaksi süreleri karşılaştırılmış ve uzun süreli profilakside CMV insidansının %36.8'den

%16.1'e gerilediği gösterilmiştir (45). Tedavi süresi akciğer ve kısa barsak nakillerinde en az 6 ay olarak önerilmektedir (13). Antiviral antibiyotiklere ilaveten kalp, akciğer ve intestinal nakillerde CMV immünglobulin de kullanılabilmektedir. Çocuklarda antiviral profilaksi ile CMV hastalığının azaldığı NAPRTCS çalışmasında vurgulanırken, 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada profilaksi kesildikten sonraki dönemde CMV riskinin arttığı gösterilmiştir (3, 46). Çoğu yazar minimum 3 aylık bir profilaksi önermektedir. 2003 yılında akciğer transplantı yapılmış çocuklarda önlem protokolleri konusunda belirlenmiş bir ortak yaklaşım olmadığı ortaya konmuş ve verilen profilaksi süresinin 3.5 hafta ile ömür boyu arası sürede devam edebildiği gösterilmiştir (47). Başka bir çalışmada ise, karaciğer transplantı yapılmış çocuklarda CMV insidansının 2 hafta iv gansiklovir tedavisi ile 50 hafta oral asiklovir tedavileri arasında fark göstermediği ortaya konmuştur (48). Benzer şekilde renal transplant yapılan çocuk hastalarda eşit süre oral gansiklovir ve valgansiklovir kullanımı ile CMV atak sayısı arasında fark saptanmamıştır (49). CMV immünglobulin de bazen antivirallerle birlikte kullanılmakla birlikte çocuklarda bununla ilgili veri yoktur. Buna rağmen pek çok merkez profilakside bu tedaviyi tercih etmektedir. Erişkinlerde böbrek dışındaki SOT hastalarında profilaktik CMV immünglobulinin CMV enfeksiyonu gelişmesine etkisi olmasa da, CMV ilişkili ölümlerin önlenmesinde ve toplam sağ kalımda faydası gösterilmiştir (50). Çocuklardaki CMV önlem stratejileri için yapılan çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle tutarsız olması nedeniyle çok merkezli, iyi planlanmış ve uygun çalışmalar yapılması gereklidir. Erişkinlerde profilaksinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda geç başlangıçlı CMV hastalığı (profilaksinin sonlandırılmasıyla ortaya çıkan) en önemli sorunlardan biri olduğu ve yüksek mortaliteye ve greft kayıplarına yol açtığı gösterilmiştir (51, 52). Geç başlangıçlı CMV hastalığı için gösterilen en önemli risk faktörleri D+R- seroloji, immünsüpresyonun yoğun olması ve allograft rejeksiyonudur (13, 53). Bu hastalarda profilaksi sonrası PCR ya da antijenemi ile yakın takibe devam edil-

melidir. D-R- hastalarda CMV riski çok düşüktür. Haftalık CMV PCR veya antijenemi ile takip yeterli olabilmektedir. Ancak transfüzyon yapılacaksa özellikle CMV seronegatif olan ve lökositlerden arındırılmış kan ve kan ürünleri kullanılmalıdır (13). Erişkin hastalarda asiklovir, gansiklovir ve valgansiklovir ile sık olarak hematolojik yan etkiler görülmektedir. Ancak çocuklarda bu etkilere daha az rastlanılmaktadır (39, 40, 48, 49, 54).

Pre-Emptif Tedavi

Erken, asemptomatik viral replikasyonun saptanması amacıyla düzenli aralıklarla laboratuvar monitorizasyonunun yapılmasıdır. Viral replikasyon belirli bir sınır değere ulaştığında klinik hastalık tablosu oluşmaması için antiviral tedavi başlanır. İlaç tedavisinin daha seçici kullanılması, maliyetin düşmesi ve ilaç toksisitesinin daha az olması gibi avantajları varken, laboratuvara bağlı sıkıntılarının olması (testlerin uzun sürmesi ve belirli bir sınır değerin oturma olmaması) gibi dezavantajları da vardır. Bu yöntemle teorik olarak, CMV-spesifik hücresel immünitenin de güçlenmesi beklenir (13). Bu stratejiyi kullanan merkezlerin kendilerine özgü bir tedavi protokolü geliştirmeleri gerekir. Böbrek, pankreas, karaciğer ve kalp transplantı yapılmış olan hastalara, transplanttan sonraki ilk 3 ay boyunca haftalık CMV PCR ya da antijenemi takibi yapıp, sınır değeri geçen bir sonuç alındığında tedavi dozunda valgansiklovir ya da gansiklovir başlanmalı ve 1-2 negatif sonuç elde edene dek tedaviye devam edilmelidir. Tedavi sırasında da haftada 1-2 kez kontrol bakılmalıdır. Tedavi bitiminde sekonder profilaksi ya da CMV monitorizasyonu uygulamak hekimin fikrine bağlıdır. Pre-emptif yöntem CMV enfeksiyonunun indirekt etkileri (greft ve hasta sağ kalımı) konusunda yetersiz kalabilir (13, 18). Hastaların yaklaşık %30'unda ikinci replikasyon atağı görülür. Hastaların D+R- olması, özellikle akciğer nakli yapılmış olması ve ağır immün süpresif tedavi alması rekürren viremi riskini daha çok arttırmaktadır (13, 55). Renal transplant yapılmış iki farklı merkezdeki çocuk hastalarda pre-emptif tedavinin faydalı olduğu gösterilirken, diğer organlar açısından çocuk SOT hastalarında değerlendirme konusunda veri eksiktir (56, 57). SOT hastalarında rejeksiyon olması durumlarında anti-lenfosit veya yüksek doz steroid verilen hastalara 1-3 ay süreyle profilaksi ya da pre-emptif tedavinin tekrar başlatılması konusunda konsensus mevcuttur (13).

Erişkinlerde her iki stratejiyi karşılaştıran (oral gansiklovir profilaksisi-pre-emptif iv gansiklovir) bir çalışmada, renal transplant hastalarında profilaksi yöntemi ile CMV enfeksiyonunun %65 azaldığı ve greft ömrünün 4 yıl arttığı gösterilmiştir (58). Ayrıca yapılan maliyet analizleri çalışmaları göstermiştir ki; rutin profilaksi pre-emptif tedaviye göre maliyet olarak daha uygundur. Profilaksi süresi uzatılsa bile uzun dönemde geç başlangıçlı CMV

hastalığı veya greft kaybı daha az olacağı için yine de daha avantajlı olacağı bildirilmiştir (42).

Hibrit Yaklaşım

Erişkinlerde kullanılan alternatif stratejiler çocuklar için de model oluşturmaktadır. Bazı merkezler hibrit bir yaklaşım uygulamaktadır. Özellikle CMV hastalığı riski yüksek olan hastalarda ya pre-emptif tedavi verip sekonder profilaksi uygulanmakta, ya da profilaksi verip ardından pre-emptif tedavi uygulanmaktadır. Bu yaklaşıma örnek bir çalışmada karaciğer transplantı yapılmış çocuklara 14 gün süreyle iv gansiklovir verilmiş ve sonrasında aylık CMV PCR takipleri yapılmıştır. Post-operatif profilaktik antiviral tedavi sonrası hastaların %38'i sonraki antiviral tedaviye ihtiyaç duymamıştır. Hibrit tedavinin uzun süreli profilaksiye alternatif olabileceği düşünülmektedir (59). Hibrit yaklaşımın da pre-emptif tedavi gibi daha kapsamlı ve planlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

İmmünglobulin tedavisi (IVIG (intravenöz immünglobulin) ve CMVIG (CMV immünglobulin)) hem önlem stratejileri içinde hem de CMV hastalığında yeri tartışmalı bir uygulamadır. NAPRTCS çalışmasında CMVIG profilaksisinin IVIG+antiviral tedaviye göre CMV hastalığına bağlı hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilse de sonraki çalışmalarda bu yöntemin CMV enfeksiyonunu azalttığı ancak CMV hastalığını azaltmadığı gösterilmiştir (60).

CMV Hastalığının Tedavisi

Çocuklarda CMV hastalığının tedavisi veri eksikliği nedeniyle erişkin rehberlerine paralel şekilde yapılmaktadır. Çocuklarda CMV hastalığında ilk seçenek olan iv gansiklovir, doz başına 5 mg/kg; günde 2 doz şeklinde olmalıdır (13). Erken tedaviyi takiben sekonder profilaksi de savunulan yöntemlerdendir. Bu durumda yine iv gansiklovir tercih edilir (5 mg/kg/gün). Gansiklovir alırken çocuklar böbrek fonksiyonları ve lökopeni açısından izlenmelidir. Lökopeni geliştiği durumlarda; ilk önerilen gansiklovir dozunu azaltmak olurken, lökopeni nedeni olabilecek ilaçlar azaltılmalı ya da filgrastim (G-CSF) denenmelidir. Hem tedavinin etkinliğinin sağlanması hem de ilaca direnç gelişiminin önlenmesi açısından uygun doz her zaman önemlidir (12). Prospektif veri olmadığından çocuklarda oral tedavinin yeri net değildir. Bazı otörlere göre oral tedaviye büyük çocuklarda ve adölesanlarda toplam tedavinin sonuna doğru geçilebileceği bildirilmektedir (13). Bir çalışmada çocuklarda valgansiklovir dozu vücut yüzey alanına ve renal fonksiyonlara bakılarak monitorize edilerek verilmiş ve güvenli, etkili bir tedavi sağlanmıştır (61). Çocuklarda CMV tedavisinde valgansiklovirin dozu, etkinliği ve farmakokinetiği hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu an için bu ilaç 12 yaş üstü çocuklarda kullanılabilir. Önceleri sıklıkla kullanılan foskarnetin özellikle nefrotoksi-

site gibi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (13). Dirençli virüs saptanması durumunda veya gansiklovirin yapabileceği yoğun kemik iliği depresyonunda ikinci seçenek olarak akla gelebilir. Foskarnet viral DNA polimerazı inhibisyonu yaparak etki eden, iv kullanılan bir non-nükleosit pirofosfat analogudur (41). Fakat gansiklovir ile foskarnet arasında çapraz direnç gelişimi olabileceği unutulmamalıdır. Sidofovir de nefrotoksisite nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (62).

Tedavinin ideal süresi konusunda randomize klinik çalışmalar yoktur. Ancak önerilen iv gansiklovir veya valgansiklovir tedavisinin viral eradikasyon olana dek sürmesi ve minimum 2 hafta verilmesidir (55, 63, 64). Tedaviye rağmen CMV rekürrensine neden olan durumlar; primer CMV enfeksiyonu, kadavradan nakil, başlangıçta yüksek viral yük, sekonder profilaksiye geçerken mevcut olan persistan viremi, multiorgan hastalığı ve rejeksiyonun tedavisi (13) şeklinde sıralanmaktadır. Bu gibi durumlarda daha uzun süreli tedavi verilebilir (63). Tedavi cevabını görmek ve olası direnç gelişimini saptamak açısından tedavi süresince haftalık CMV PCR veya antijenemi takibi yapılmalıdır. İki negatiflik (veya ilk değere göre azalma olması) viral temizlenmeyi gösterir. Tedavi tamamlandıktan sonra hekim CMV PCR takibi ile olası rekürrensi takip etmelidir (12). Çocuklarda ağır CMV hastalığı durumunda kullanılan immünsüpresiflerin azaltılması düşünülmelidir.

Çocuklarda da CMV ilaç direnci önemli bir durumdur. Almakta olduğu uygun dozda iv gansiklovir tedavisine rağmen CMV hastalığında ilerleme olması veya hastalığın yavaş düzelleme göstermesi ve yüksek düzeyde veya artma eğiliminde CMV viremi olması durumunda ilaç direnci akla gelmelidir (13). Ancak tedavinin ilk haftalarında viral yükte bir miktar artış olabilmektedir. Bu durum hemen ilaç direncini düşündürmemelidir (65). Direnç, özellikle tedavinin 3. haftası olmasına rağmen viral replikasyon devam ediyorsa düşünülmelidir. Çünkü CMV kinetikleri incelendiğinde 21 günden sonra çoğu hastada CMV virüs yükü ilk saptanan değer altına inmeye başladığı gösterilmiştir (66). İlaç direncinin nedenleri; antivirallerin uzun süreli kullanımı, immünsüpresyon ya da immün yetmezliğe bağlı aktif viral replikasyonun devam etmesi, ilk başta hastanın CMV immünitesinin olmaması (D+R-) ve gansiklovirin oral kullanıldığı için ilacın yetersiz dağılımı şeklinde sayılabilir (67-71). Uzun süreli gansiklovir tedavisi kullanımı sonrası görülen antibiyotik direnci daha çok viral UL97 kinaz ve UL54 DNA polimeraz gen mutasyonları ile olmaktadır. Gansiklovir direnci olan çoğu vakada 7 adet UL97 kinaz mutasyonundan biri görülse de direnç gelişiminde başka mutasyonlar da gösterilmiştir. Klinikte mevcut olan tüm CMV antiviraller, foskarnet ve sidofovir dahil, viral DNA polimerazı hedef almaktadır. Bu nedenle UL54 mutasyonları nedeniyle çapraz rezistans gelişebilir.

Bunu ve oluşan toksisiteyi önleyebilmek için UL97 kinaz veya UL56-UL89 terminaz enzimleri gibi farklı alternatif yolları hedef alan ilaçlar geliştirilmelidir (72).

Erişkin SOT hastalarında gansiklovir direnci %5-10 arasında değişmektedir, bu oran akciğer transplantında daha yüksektir (67, 69, 70). Dirençli CMV'ye bağlı enfeksiyon kliniği, asemptomatik klinikten ağır ve fatal hastalığa kadar değişebilmektedir. Doku tutulumu ile giden invazif CMV hastalığı dirençli ajanlarda normalden daha sık rastlanmaktadır (67, 69, 73-75). Erişkinlerde gansiklovir direncine sahip CMV'lerin %90'dan fazlasında UL97 mutasyonu (460, 520 veya 590-607 kodonlarında) olduğu saptanmıştır (76-79). İlaç direnci düşünüldüğünde, ilk olarak alınan immünsüpresif ilaç dozunun azaltılması denenebilir. Direnç durumu, plak indirgeme/redüksiyon tetkiki ile veya genotipik direnç testi ile değerlendirilir (13). Dirençli CMV için standart bir tedavi protokolü yoktur. Test sonuçlanana kadar yüksek risk söz konusu ise empirik gansiklovir + foskarnet kombinasyonu ya da foskarnet tek başına başlanabilir (standart veya parsiyel dozlarda) (80, 81). Daha hafif CMV hastalığı varsa gansiklovir dozu standart dozun üzerinde (10 mg/kg/gün gibi) verilebilir. Genetik mutasyon analizinde UL97 mutasyonu saptanırsa (5 kattan fazla gansiklovir direncine neden olduğu için) mutlaka foskarnet tedavisi önerilir (82). pol (UL54) mutasyonunda da foskarnet önerilse de gansiklovir direncinin yanında foskarnet ve sidofovir için de çapraz direnç gelişmiş olabilir. Antibiyotik direnci saptandığında durumlarda önerilebilecek alternatif tedavi konusunda kontrollü çalışmalarla elde edilmiş bir tedavi önerisi yoktur ancak erişkinlerde algoritmik yaklaşımlar mevcuttur (13).

Sitomegalovirus hastalığında CMV immünglobulin tedavisinin yeri tartışmalıdır. Çocuklarda CMV pnömoniti, enteriti ve hipogamaglobulinemi olması durumlarında önerilmektedir. Diğer durumlarda CMV immünglobulin için daha seçici davranılmalıdır (13). CMV immünglobulin, CMV-spesifik T-hücre infüzyonu antiviral konak savunmasını güçlendirebilir (83). Çocuk hastalardaki etkileri tam bilinmediği için CMV'ye bağlı indirekt etkiler hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bazı yazarlar CMV immünglobulini orta ve yüksek risk hasta grupları için önermiştir. Ancak CMV immünglobulinin tek başına gansiklovir ya da valgansiklovirden daha üstün olduğuna dair randomize bir çalışma yoktur (13).

Anti-CMV etkileri bulunduğu düşünülen başka ilaçlar da tedavide denenmektedir. Sirolimus gibi immün süpresif bir ilacın gansiklovir ile birlikte kullanımı ile incelenen az sayıdaki böbrek ve pankreas nakli hastasında başarı sağlanmıştır (84). Leflunomid sıklıkla romatoid artrit tedavisinde kullanılmakta olan, anti-CMV etkisi de saptanmış olan bir ajandır. Viral kapsid oluşumu sırasında etki gösterir. Dirençli CMV enfeksiyonlarında etkili olduğu gösterir.

rilmiştir (85). Artesunat daha çok malarya tedavisinde kullanılan bir ilaç olmakla birlikte vaka bildirimi düzeyinde anti-CMV etkisi gösterilmiştir (86). Heksadesiloksipropil-sidofovir ise hayvan deneylerinde sidofovirin aksine hiç nefrotoksitesi saptanmamış, hücre penetrasyonu ve oral biyoyararlanımı çok yüksek olan, CMV'ye oldukça etkili bir esterifiye sidofovir formudur (87). Maribavir (MBV) oral kullanılan, CMV UL97 kinaz inhibisyonu yapan, benzimidazol-L-ribosid türevi olan yeni bir ilaçtır. Bu ilaca karşı şu anda bilinen bir çapraz ilaç reaksiyonu gösterilmediği için, ileride çoklu ilaç direnci olan CMV'ler için kurtarma tedavisi gözüyle bakılmaktadır (88-90). CMV aşısı prelinik ve faz-1 deneme aşamasındadır. Aşının ana amacı CMV viremisinin önlenmesi ve rejeksiyon, organ kaybı durumları engellemektir (13).

Sonuç

Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi solid organ transplantasyonlarındaki enfeksiyonlar; özellikle de CMV önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Transplant hastaları da kendi aralarında belirli risk derecelerine sahiptir. Bu durum alıcı ve vericinin serolojileri ve alınan organa bağlı olarak değişmektedir. CMV hastalığının önlenmesi hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada en önemli basamaktır. Önlemede kullanılan profilaksi, pre-emptif tedavi ve hibrit stratejiler günümüzde sık uygulanan ama çocuklarda etkinliği ve güvenilirliği çalışmalarla desteklenmesi gereken yöntemlerdir. Hem önlem tedavilerinde hem de hastalığın tedavisinde gansiklovir günümüzde ilk seçenek ilaçtır. Ancak CMV enfeksiyonu ve hastalığının önlem ve tedavisi gibi; verilen tedavinin tipi, dozu, süresi ve yan-etkileri konusunda da çocuklarda randomize-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Green M, Michaels MG, Katz BZ, et al. CMV-IVIG for prevention of Epstein Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 1906-12. [\[CrossRef\]](#)
- Danziger-Isakov LA, DelaMorena M, Hayashi RJ, et al. Cytomegalovirus viremia associated with death or retransplantation in pediatric lung-transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1538-43. [\[CrossRef\]](#)
- Danziger-Isakov LA, Worley S, Michaels MG, et al. The risk, prevention, and outcome of cytomegalovirus after pediatric lung transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1541-8. [\[CrossRef\]](#)
- Robinson LG, Hilinski J, Graham F, et al. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 111-8. [\[CrossRef\]](#)
- Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 76-98. [\[CrossRef\]](#)
- Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 848-55.
- Humar A, Snyderman D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl: 78-86. [\[CrossRef\]](#)
- Sinclair J. Human cytomegalovirus: Latency and reactivation in the myeloid lineage. *J Clin Virol* 2008; 41: 180-5. [\[CrossRef\]](#)
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094-7. [\[CrossRef\]](#)
- Cunha BA. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 147-58. [\[CrossRef\]](#)
- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1166-74. [\[CrossRef\]](#)
- Martin JM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 229-36. [\[CrossRef\]](#)
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-95. [\[CrossRef\]](#)
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51. [\[CrossRef\]](#)
- Hjelmsaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004; 47: 1550-6. [\[CrossRef\]](#)
- Nett PC, Heisey DM, Fernandez LA, Sollinger HW, Pirsch JD. Association of cytomegalovirus disease and acute rejection with graft loss in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1036-41. [\[CrossRef\]](#)
- Rosen HR, Corless CL, Rabkin J, Chou S. Association of cytomegalovirus genotype with graft rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1627-31. [\[CrossRef\]](#)
- Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329-37. [\[CrossRef\]](#)
- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 850-6. [\[CrossRef\]](#)
- Sagedal S, Rollag H, Hartmann A. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin Transplant* 2007; 21: 309-13. [\[CrossRef\]](#)
- Razonable RR, Emery VC. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes* 2004; 11: 77-86.
- Razonable RR, Paya CV. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes* 2003; 10: 60-5.
- Asberg A, Rollag H, Hartmann A. Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1159-66. [\[CrossRef\]](#)
- Salazar EMP, Alba GA, Deluchi BA, et al. Cytomegalovirus infection and disease in pediatric solid organ transplantation. Experience in a Chilean multiorgan transplantation center. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 311-7.
- Weber B, Fall EM, Berger A, Doerr HW. Screening of blood donors for human cytomegalovirus (HCMV) IgG antibody with an enzyme immunoassay using recombinant antigens. *J Clin Virol* 1999; 14: 173-81. [\[CrossRef\]](#)

26. Seed CR, Piscitelli LM, Maine GT, et al. Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. *Transfusion* 2009; 49: 134-45. [\[CrossRef\]](#)
27. Lazzarotto T, Brojanac S, Maine GT, Landini MP. Search for cytomegalovirus-specific immunoglobulin M: comparison between a new western blot, conventional western blot, and nine commercially available assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 483-6.
28. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion* 2002; 42: 396-402. [\[CrossRef\]](#)
29. Pillay D, Ali AA, Liu SF, Kops E, Sweny P, Griffiths PD. The prognostic significance of positive CMV cultures during surveillance of renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 103-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Storch GA, Ettinger NA, Ockner D, Wick MR, Gaudreault-Keener M, Rossiter J. Quantitative cultures of the cell fraction and supernatant of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of cytomegalovirus pneumonitis in lung transplant recipients. *J Infect Dis* 1993; 168: 1502-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Buffone GJ, Frost A, Samo T, Demmler GJ, Cagle PT, Lawrence EC. The diagnosis of CMV pneumonitis in lung and heart/lung transplant patients by PCR compared with traditional laboratory criteria. *Transplantation* 1993; 56: 342-7. [\[CrossRef\]](#)
32. Rayes N, Seehofer D, Lullius SG, et al. Monitoring of human cytomegalovirus, HHV-6 and HHV-7 infection in kidney transplant recipients by molecular methods to predict HCMV disease after transplantation: a prospective study. *Ann Transplant* 2005; 10: 23-8.
33. Schröder R, Michelon T, Fagundes I, et al. Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 2005; 37: 2781-3. [\[CrossRef\]](#)
34. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032-6. [\[CrossRef\]](#)
35. Caliendo AM, St George K, Allega J, Bullotta AC, Gilbane L, Rinaldo CR. Distinguishing cytomegalovirus (CMV) infection and disease with CMV nucleic acid assays. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1581-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, et al. Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: a prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation* 2003; 75: 1012-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1305-11. [\[CrossRef\]](#)
38. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 112-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Lapidus-Krol E, Shapiro R, Amir J, et al. The efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir in the prevention of symptomatic CMV infection in children after solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 753-60. [\[CrossRef\]](#)
40. Spivey JF, Singleton D, Sweet S, et al. Safety and efficacy of prolonged cytomegalovirus prophylaxis with intravenous ganciclovir in pediatric and young adult lung transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 312-8. [\[CrossRef\]](#)
41. Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1009-26. [\[CrossRef\]](#)
42. Camacho-Gonzalez AF, Gutman J, Hymes LC, Leong T, Hilinski JA. 24 weeks of valganciclovir prophylaxis in children after renal transplantation: a 4-year experience. *Transplantation* 2011; 91: 245-50. [\[CrossRef\]](#)
43. Martin M, Goyette N, Ives J, Boivin G. Incidence and characterization of cytomegalovirus resistance mutations among pediatric solid organ transplant patients who received valganciclovir prophylaxis. *J Clin Virol* 2010; 47: 321-4. [\[CrossRef\]](#)
44. Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I, Salmela K, Koskinen P. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2010; 10: 2026-32. [\[CrossRef\]](#)
45. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010; 90: 1427-31. [\[CrossRef\]](#)
46. Bock GH, Sullivan EK, Miller D, et al. Cytomegalovirus infections following renal transplantation-effects on antiviral prophylaxis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 665-71. [\[CrossRef\]](#)
47. Danziger-Isakov LA, Faro A, Sweet S, et al. Variability in standard care for cytomegalovirus prevention and detection in pediatric lung transplantation: survey of eight pediatric lung transplant programs. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 469-73. [\[CrossRef\]](#)
48. Green M, Kaufmann M, Wilson J, Reyes J. Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus disease after liver transplantation in children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1344-9. [\[CrossRef\]](#)
49. Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, et al. A comparative randomised study of valacyclovir vs. oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 736-43. [\[CrossRef\]](#)
50. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2008; 22: 89-97.
51. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2006; 81: 1645-52. [\[CrossRef\]](#)
52. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 840-6. [\[CrossRef\]](#)
53. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis* 2001; 184: 1461-4. [\[CrossRef\]](#)
54. Danziger-Isakov L, Mark Baillie G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23: 295-304. [\[CrossRef\]](#)
55. Asberg A, Humar A, Jardine AG, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir

- in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1205-13. [\[CrossRef\]](#)
56. Renoult E, Clermont MJ, Phan V, Buteau C, Alfieri C, Tapiero B. Prevention of CMV disease in pediatric kidney transplant recipients: evaluation of pp67 NASBA-based pre-emptive ganciclovir therapy combined with CMV hyperimmune globulin prophylaxis in high-risk patients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 420-5. [\[CrossRef\]](#)
 57. Melgosa Hijosa M, Garcia Meseguer C, Pena Garcia P, et al. Preemptive treatment with oral ganciclovir for pediatric renal transplantation. *Clin Nephrol* 2004; 61: 246-52.
 58. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008; 9: 75-83. [\[CrossRef\]](#)
 59. Madan RP, Campbell AL, Shust GF, et al. A hybrid strategy for the prevention of cytomegalovirus-related complications in pediatric liver transplantation recipients. *Transplantation* 2009; 87: 1318-24. [\[CrossRef\]](#)
 60. Ranganathan K, Worley S, Michaels MG, et al. Cytomegalovirus immunoglobulin decreases the risk of cytomegalovirus infection but not disease after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1050-6. [\[CrossRef\]](#)
 61. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 636-43. [\[CrossRef\]](#)
 62. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res* 2006; 71: 154-63. [\[CrossRef\]](#)
 63. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106-13. [\[CrossRef\]](#)
 64. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis* 2002; 186: 829-33. [\[CrossRef\]](#)
 65. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 2001; 97: 867-74. [\[CrossRef\]](#)
 66. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, et al. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2628-40. [\[CrossRef\]](#)
 67. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000; 356: 645-9. [\[CrossRef\]](#)
 68. Erice A, Borrell N, Li W, Miller WJ, Balfour HH Jr. Ganciclovir susceptibilities and analysis of UL97 region in cytomegalovirus (CMV) isolates from bone marrow recipients with CMV disease after antiviral prophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178: 531-4. [\[CrossRef\]](#)
 69. Li F, Kenyon KW, Kirby KA, Fishbein DP, Boeckh M, Limaye AP. Incidence and clinical features of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 439-47. [\[CrossRef\]](#)
 70. Lurain NS, Borhade SM, Pursell KJ, et al. Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 760-8. [\[CrossRef\]](#)
 71. Baldanti F, Lurain N, Gerna G. Clinical and biologic aspects of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Hum Immunol* 2004; 65: 403-9. [\[CrossRef\]](#)
 72. Hakki M, Chou S. The biology of cytomegalovirus drug resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 605-11. [\[CrossRef\]](#)
 73. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Humar A, Covington E. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 166-70. [\[CrossRef\]](#)
 74. Marfori JE, Exner MM, Marousek GI, Chou S, Drew WL. Development of new cytomegalovirus UL97 and DNA polymerase mutations conferring drug resistance after valganciclovir therapy in allogeneic stem cell recipients. *J Clin Virol* 2007; 38: 120-5. [\[CrossRef\]](#)
 75. Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8039-44. [\[CrossRef\]](#)
 76. Gilbert C, Bestman-Smith J, Boivin G. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms. *Drug Resist Updat* 2002; 5: 88-114. [\[CrossRef\]](#)
 77. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol* 2008; 18: 233-46. [\[CrossRef\]](#)
 78. Chou S, Lurain NS, Thompson KD, Miner RC, Drew WL. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 2003; 188: 32-9. [\[CrossRef\]](#)
 79. Gilbert C, Boivin G. Human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 873-83. [\[CrossRef\]](#)
 80. Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1337-41. [\[CrossRef\]](#)
 81. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 23-33. [\[CrossRef\]](#)
 82. West P, Schmiedeskamp M, Neeley H, Oberholzer J, Benedetti E, Kaplan B. Use of high-dose ganciclovir for a resistant cytomegalovirus infection due to UL97 mutation. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 129-32. [\[CrossRef\]](#)
 83. Einsele H, Roosnek E, Rufer N et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 2002; 99: 3916-22. [\[CrossRef\]](#)
 84. Ozaki KS, Camara NO, Nogueira E, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21: 675-80. [\[CrossRef\]](#)
 85. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation* 2010; 90: 419-26. [\[CrossRef\]](#)
 86. Shapira MY, Resnick IB, Chou S, et al. Artesunate as a potent antiviral agent in a patient with late drug-resistant cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1455-7. [\[CrossRef\]](#)
 87. Hostetler KY. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: current state of the art. *Antiviral Res* 2009; 82: A84-98. [\[CrossRef\]](#)
 88. Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2365-72. [\[CrossRef\]](#)
 89. Pescovitz MD, Bloom R, Pirsch J, Johnson J, Gelone S, Villano SA. A randomized, double-blind, pharmacokinetic study of oral maribavir with tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 2324-30. [\[CrossRef\]](#)
 90. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol* 2006; 37: 124-7. [\[CrossRef\]](#)