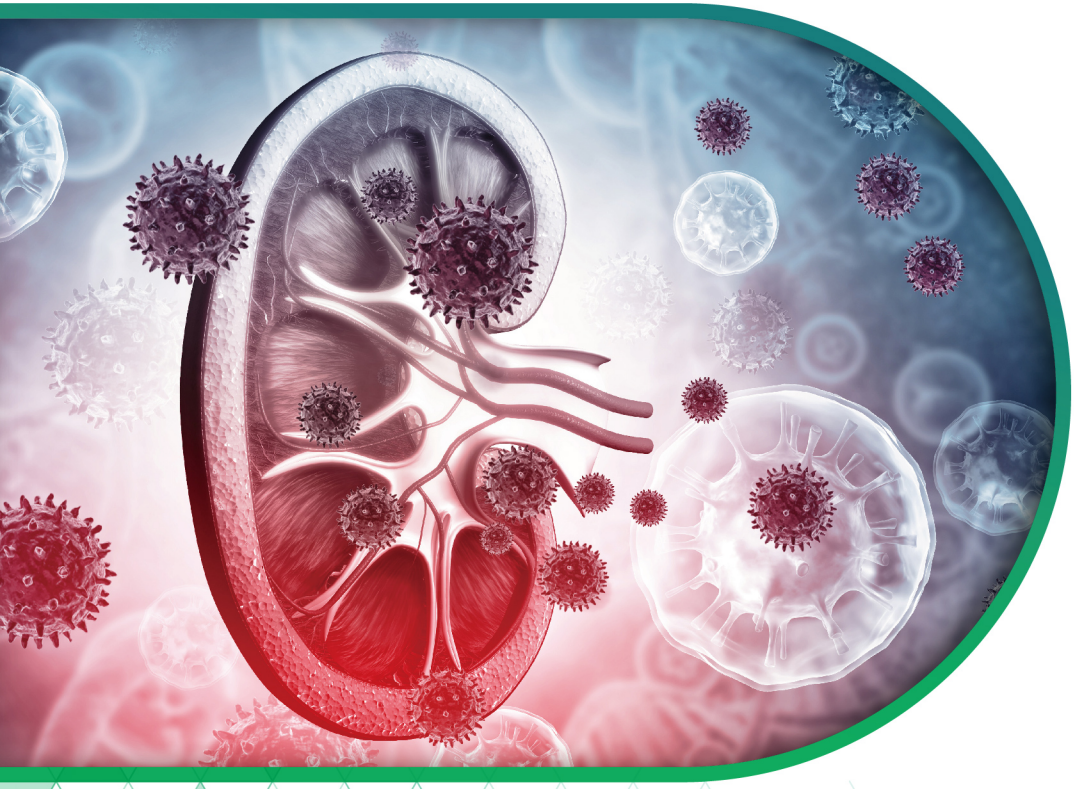
台灣移植醫學學會
Transplantation Society of Taiwan

台灣腎臟醫學會
Taiwan Society of Nephrology

台灣腎臟移植病人巨細胞病毒感染預防與處置共識

CMV Management Consensus in Kidney Transplant Patients in Taiwan



目錄與大綱

一 導言 ····· 03

二 方法 ····· 04

三 綜論 ····· 05

四 CMV 感染 (infection) 與 CMV 感染症 (disease) 的定義 ····· 06

五 器官移植病人感染 CMV 的風險因子與臨床風險分層標準 ····· 09

六 CMV 感染的臨床檢測方法 ····· 11

1. 分子檢驗 (Molecular assays)

2. 抗原檢測 (Antigenemia)

3. 組織病理學檢測 (Histopathology)

4. 病毒培養 (Viral culture)

5.CMV 血清學檢測

6. 細胞免疫檢測 (Cellular immunity assays)

目錄與大綱

七 CMV 相關藥物 ····· 15

1.CMV 的預防策略及藥物選擇

i. 預防性給藥

(1)valganciclovir、ganciclovir 及 valacyclovir

(2) 新型抗病毒藥物及其他治療選擇

(3) 預防後遲發性 CMV 感染

(Postprophylaxis delayed-onset CMV disease)

ii. 先發性治療

2. 移植病人發生 CMV 感染的藥物治療

3. 難治型 (refractory) 或抗藥性 (resistant) CMV 感染的治療

八 腎臟移植病人發生 CMV 感染的相關臨床議題 ····· 31

- *發生排斥反應之腎臟移植病人的 CMV 治療*
- *大量輸血時的 CMV 預防策略*
- *是否需要進行 CMV 次級預防以避免感染復發？*
- *重症移植病人的 CMV 預防性治療*
- *CMV immunoglobulin 於腎臟移植病人的使用*
- *mTOR Inhibitors 在腎臟移植病人的 CMV 預防性治療角色*

九 SARS-CoV2 流行期間腎臟移植病人發生 CMV 感染的臨床議題 34

一 導言

巨細胞病毒（cytomegalovirus, CMV）在器官移植是一個重要的致病病毒，它會增加移植病人的罹病率及死亡率[1]。若未給與抗病毒藥物預防，CMV感染與感染症最常發生於器官移植後的最初3個月內[2]。CMV感染症之發生率及嚴重度會因免疫抑制劑的使用型態、捐贈者及受贈者的CMV血清學狀態，以及不同型態的器官移植而異[2]。

根據財團法人器官捐贈移植登錄及病人自主推廣中心統計，腎臟為我國器官捐贈的第一名[3]，因此本次台灣移植醫學會以及台灣腎臟醫學會也希望藉由近期將有新CMV預防以及治療藥物將問世的時機，統整腎臟移植病人面對CMV感染的預防及處置共識，以利國內進行腎臟相關移植專家與年輕醫師臨床執業時的參考。

二 方法

我們為制訂腎臟移植病人巨細胞病毒感染預防與處置共識，成立了由多位台灣腎臟移植專家共同組成的委員會；透過台灣各教學醫院與台灣移植醫學學會推薦，共有 12 位在腎臟移植上經驗豐富的內外科醫師受邀出席在台北舉辦的台灣移植醫學學會共識會議。共識內容以專家群同意的 2018 年版國際移植學會實體器官移植CMV處置共識及2019年版美國移植學會實體器官移植CMV臨床指引為基礎，亦將各項特別針對台灣執業人士所做出的修訂納入考量。委員會針對各項修訂分別討論其支持性科學實證的品質（含透明度與明確標準），也討論了建議處置及用藥的風險與效益。共識內容資訊經由出席 2023年3月26日和7月15日所舉辦之台灣移植醫學學會腎臟移植病人巨細胞病毒感染預防與處置共識會議的本國專家討論同意，且內文所有特定面向皆需獲得至少75%與會專家之認可。本共識由台灣移植醫學學會及台灣腎臟醫學會共同出版。

三 綜論

巨細胞病毒 (CMV) 是一種常見的β-皰疹病毒，並且以人類為主要的感染對象。全球CMV的血清陽性(seropositive)約為40%-100%之間[4]，而台灣則約在90%左右[5]。CMV的初級感染(primary infection)通常發生在幼兒或青少年初期，並且在一般免疫功能正常病人的症狀表現大多為自限性疾病，臨床上可能沒有症狀或僅有發燒及類似感冒的症狀。但在感染CMV後病人會進入潛伏期，此時病毒仍會持續潛伏在人體單核球內，終身可測得CMV病毒存在[1]。

臨床上CMV是器官移植後發生併發症與死亡的重要原因之一[1]。一般而言，在沒有進行任何預防性處置的狀況下，感染CMV病毒以及出現CMV感染症的時間一般在移植後的前三個月內[2]。若病人有接受預防性抗病毒藥治療時，則可能會出現遲發性CMV感染症(delayed-onset CMV disease)[1,6-11]。因此移植病人的CMV預防、診斷及治療十分重要。

四 CMV 感染 (infection) 與 CMV 感染症 (disease) 的定義

目前臨床上針對CMV感染與感染症的定義皆參考自2017年Ljungman等人於Clinical Infection Disease發表之研究[12]。CMV 感染的定義與臨床症狀無關，若在病人身上任一處體液或組織檢體中發現CMV病毒、抗原、或核酸即定義為CMV感染。根據檢測到CMV的檢體以及檢測法不同，可以再細分為藉由核酸檢測而得的CMV DNA血症(DNAemia)以及CMV RNA血症(RNAemia)、抗原檢測而得的CMV抗原血症(antigenemia)、以及由血液培養而得的CMV病毒血症(viremia)。此外，若病人檢體檢測出CMV病毒但無任何臨床表徵，則可稱為CMV無症狀感染(Asymptomatic CMV infection) [12]。

另一方面，CMV感染症則定義為伴隨有臨床症狀的CMV感染。進一步可再分為僅有發燒不適、非典型淋巴細胞增多、白血球或中性粒減少、血小板減少、以及肝轉氨酶升高等臨床症狀，但沒有器官侵犯的CMV症候群(CMV syndrome)；以及有出現終端器官感染的CMV終端器官疾病(CMV end-organ disease) [12]。常見的CMV終端器官疾病及診斷標準如表一所述。值得注意的是，移植患者的CMV終端器官感染相較於其他病人族群，有較容易發生在其移植器官的傾向[13]。舉例來說，肝臟移植病人發生CMV終端器官疾病時容易出現肝炎、腎臟移植病人容易出現腎炎，肺移植病人則容易以肺炎表現[2]。

除此之外，移植病人感染CMV除了會有上述發生CMV終端器官疾病的風險之外，由於CMV病毒侵入人體後具有影響人體免疫系統功能的能力，以此可能會產生其他間接影響。舉例來說，病人在感染CMV後容易增加發生其他感染症的風險，如：菌血症、侵入性真菌、以及因Epstein-Barr病毒感染導致的移植後淋巴球增生疾病(Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder, PTLD) [14-17]。除此之外，過去研究也指出，CMV感染與急性排斥反應和慢性移植物損傷(chronic allograft injury)相關，例如在腎臟移植病人可能容易出現慢性移植腎病(chronic allograft nephropathy)、肺臟移植者出現閉塞性細支氣管炎、以及心臟移植病人出現冠狀血管疾病[18-24]。並且過去也有部分研究指出，CMV感染與患者存活率下降之間可能有顯著關係[19,25,26]。

表一、CMV症候群與CMV終端器官疾病之診斷標準[12]

	Proven or definite	Probable
CMV syndrome	未定義	透過病毒分離、快速培養、抗原血症、或核酸定量檢測 (Quantitative Nucleic Acid Test) 等方法，檢測出血液樣本中含有的 CMV 另外，至少有以下兩項臨床症狀： ✓ 發燒≥ 38° C 至少 2 天 ✓ 新發生或加劇的不適或疲勞 ✓ 經 2 次獨立測量皆發現白細胞或中性粒細胞減少 ✓ 5% 非典型淋巴細胞 (大於) ✓ 血小板減少症 ✓ 肝轉氨酶增加至兩倍 ULN（非肝臟移植病人則不適用此條件）
Gastrointestinal CMV disease	CMV腸胃道感染症狀加上內視鏡下典型消化道粘膜病變，並且確認組織中存在CMV	組織中存在 CMV 且有 CMV 腸胃道感染症狀，但內視鏡下並未發現粘膜病變
CMV pneumonia	肺炎症狀，如：肺浸潤、缺氧、呼吸急促和 / 或呼吸困難並確認組織中存在 CMV	肺炎症狀，如：肺浸潤、缺氧、呼吸急促和 / 或呼吸困難且於肺泡灌洗液中偵測到 CMV 存在
CMV hepatitis	病人未有已知肝炎的狀況下出現肝功能指數異常，且確認肝臟組織中存在 CMV	未定義

	Proven or definite	Probable
CMV retinitis	由有 CMV 視網膜炎診斷經驗的眼科醫師進行眼底鏡檢測發現 CMV 視網膜炎典型表現 如果病人為非典型症狀或由少有 CMV 視網膜炎診斷經驗的眼科醫師進行檢測時，則應以玻璃狀液的 PCR 診斷為陽性時為診斷標準	未定義
Gastrointestinal CMV disease	中樞神經症狀並在腦組織檢測出CMV	中樞神經症狀並且在腦脊髓液檢測出 CMV(需排除腰椎穿刺時的血液污染)，再加上異常的腦影像學結果

*以組織病理學、病毒分離、快速培養、免疫組織化學(immunohistochemistry)或 DNA 雜交技術偵測到組織中CMV存在皆屬之

五 器官移植病人感染 CMV 的風險因子與臨床風險分層標準

由於台灣人高CMV血清陽性率(>90%)加上移植後使用免疫抑制劑等因素，因此移植病人在移植後有很高的CMV感染復發的風險。過去一篇台灣本土研究針對全國肝臟移植病人移植後CMV感染的盛行率及發生率進行分析，發現整體盛行率為14.5/100人年，移植後六個月的發生率達2.7%，10年累積發生率為4.9%[27]。然而器官移植病人於移植後發生CMV感染的風險會隨著器官移植的種類而異，過去研究發現相較於腎臟、心臟、以及肝臟等器官接受者而言，接受肺、小腸以及複合組織的器官接受者在術後發生CMV的風險較高[1,28-36]。

在風險因子方面，目前國外指引與研究一致認為器官移植病人移植後的整體免疫功能低下、移植前捐贈者與器官接受者的CMV血清學數據、以及年齡等是最具證據力的風險因子。除此之外，根據2018 Meesing等人發表的文獻回顧以及2020 Raval等人發表的系統性回顧指出，使用lymphocyte globulin (ALG)、anti-thymocyte globulin (ATG)、以及 alemtuzumab這類lymphocyte-depleting drugs、高劑量類固醇、發生急性排斥反應、多重共病症等也都是可能的風險因子[1,28,37-41]；相反地，過去發現使用mTOR抑制劑的病人有較低的CMV感染發生風險[42-44]。

在上述的風險因子中，移植前捐贈者與器官接受者的CMV血清學數據是器官移植病人發生CMV感染最重要的風險因子，也是臨床上用來進行風險分層的標準。若器官捐贈者為CMV血清陽性(Donor CMV-seropositive, D+)，但器官接受者為CMV血清陰性(recipient CMV-seronegative, R-)時，由於這類D+/R-的病人體內沒有對抗CMV的抗體，因此為高度CMV感染風險[45-48]；若器官接受者為CMV血清陽性(R+)則為中度風險，但同為R+的情況下，D+/R+相較D-/R+的風險較高[37]；最後若器官捐贈者與接受者皆為CMV血清陰性(D-/R-)時，則為低CMV感染風險。

有鑑於移植前捐贈者與器官接受者的CMV血清學數據對後續CMV感染風險具有強烈影響，建議在移植前需要對所有器官接受者與捐贈者進行CMV-IgG血清檢測(CMV-IgM血清檢測容易出現假陽性而導致風險分層錯誤，因此不建議使用)，並

且依據檢測出的血清學結果選擇合適的CMV預防策略。若無法進行血清學檢測或是檢測結果無法解讀時，則建議一律視為高風險的病人，以採取強度較高的預防策略。移植前檢測出CMV血清陰性的器官接受者，建議進行重複檢測，以再次確認該接受者真的為CMV血清陰性以避免後續CMV預防策略有誤。此外在判讀CMV-IgG血清檢測結果時，需考慮若器官捐贈者與接受者近期是否有接受輸血、使用免疫球蛋白或其他血液製品，可能會因為血液製品中被動進入體內的CMV抗體導致檢測結果為假陽性[45]。

六 CMV 感染的臨床檢測方法

器官移植病人於移植後檢測CMV的實驗室方法有以下幾種。

1.分子檢驗(Molecular assays)

以定量聚合酶鏈反應(polymerase chain reaction, PCR)檢測臨床樣本中CMV DNA或RNA量，是臨床上檢測CMV感染的首選方法[46]。PCR的主要優點是具高敏感性及專一性且分析快速，有助於快速診斷CMV感染和感染症，並用來進行CMV感染風險分層以決定使用抗病毒藥的預防或治療策略以及監測治療反應。雖然檢測CMV RNA相較於DNA有更高的特異性，但目前未有商業化的檢測方法，因此臨床上仍以CMV DNA檢測為主[50]。但須注意的是，由於PCR的高敏感度特性，CMV DNA的檢測結果可能只是放大樣本中微量的CMV DNA，並不代表樣本的CMV處於活化狀態，因此臨床上進行CMV的定量PCR分析優於定性PCR分析，我們可以藉由定量PCR分析報告中的病毒量，來判斷樣本中CMV處於活化或是潛伏狀態[46,47]。若樣本病毒處於活化狀態，則代表病人處於CMV感染的高度風險，並且病毒量上升速度越快代表發生CMV感染症的風險越高[48-50]。

臨床上大多使用病人的全血或分離後的血漿樣本進行定量PCR分析。一般而言，同一位CMV感染者的全血樣本相較於血漿樣本能檢測到更高的病毒量[51-53]。此外，無症狀的CMV感染者偵測到的病毒量較低，CMV症候群病人的病毒量次之，出現CMV感染症的病人則有最高的病毒量[48,53-55]。其中，CMV D+/R-的病人比起CMV R+者，發生CMV原發性感染時有較高的病毒量[53-55]。值得注意的是，雖然過去研究顯示血液中的病毒量與發生CMV終端器官疾病的風險有關，但其敏感性會受到病人血清免疫結果影響，過去研究發現，CMV D+/R-病人相較於CMV D+/R+具有較高的敏感性[56]。這代表著使用血液樣本偵測CMV終端器官疾病可能有其侷限性，針對一些非全身性的感染症(例如：CMV腸胃道感染、CMV視網膜感染等)可能無法從血液中測得CMV[56,57]。除了血液樣本外，臨床上如支氣管肺泡液(bronchoalveolar fluid, BALF)以及腦脊髓液(cerebrospinal fluid, CSF)也可以使用定量PCR來分析其中的病毒量[12,30]。但成人CMV R+的移植病人，不建議使用尿液樣本來進行CMV感染的診斷與監測[45]。

雖然定量PCR在臨床上被廣泛應用，但由於目前臨床上有多種測定血中 CMV DNA的分析方法，可偵測到的最低值會因各檢驗室所用的分析方法而不同，因此需要使用世界衛生組織有訂定國際校對標準(International Standard for calibration)進行校正，並以IU/ml作為病毒量的單位[47]。但過去仍發現，針對同一樣本以不同研究室的PCR檢測法分析時，即使已進行國際校對標準的校正，各個結果報告的病毒量仍出現臨床上的顯著差異[58]。因此建議移植中心針對同一病人進行移植後的CMV監測時，應持續使用同一種類的樣本進行分析，並且最好有專門合作的檢驗中心或臨床實驗室，結果報告也應載明所使用的檢測方法[55]。

2.抗原檢測(Antigenemia)

pp65抗原檢測是一種偵測人體內受到CMV 感染的週邊白血球 (peripheral blood leukocytes)中pp65抗原的半定量檢測方法。雖然過去研究指出pp65抗原檢測與定量PCR皆能快速和靈敏地診斷CMV疾病，檢測結果可做為實行先發性治療 (preemptive therapy)的判斷標準並判斷藥物治療反應[59,60]。但缺點是中性粒細胞壽命短，所以進行抗原檢測的樣本需要在檢體採樣後幾小時內完成樣本處理，並且檢測結果缺乏跨中心的檢測結果標準化方法[46]。近年來pp65抗原檢測在臨床上已較少使用，目前在大多治療指引中不建議作為器官移植後的CMV感染診斷工具，現在大多數移植中心皆以分子檢測為主要檢測法[46]。此外，由於該檢測主要偵測白血球的pp65抗原，因此在有白血球減少症的移植病人無法進行抗原檢測。

3.組織病理學檢測(Histopathology)

組織病理學檢測目前仍然是臨床上除了CMV視網膜炎之外，診斷CMV終端器官疾病的黃金標準[12]。但由於需要進行侵入性手術取得組織樣本，並且可以透過採取血液、支氣管肺泡液、或是腦脊髓液等侵入性較小的方法來檢測CMV，因此近年來組織病理學檢測的使用比例逐漸減少[30,56,57]。但若病人出現急性排斥反應、懷疑為其他病原體感染、疑似CMV感染但血液定量PCR結果為陰性、或特別是當病人對CMV的治療反應不佳時，仍可能需要進行組織病理學檢查進行確認[56,57]。此外，臨床上一般來說不需要重複進行組織病理學檢查來監測抗病毒藥的治療效果，除非在初步診斷時發現有嚴重的組織侵犯時才會考慮重複採檢[57]。

4.病毒培養(Viral culture)

雖然病毒培養對CMV感染的診斷具有高度特異性，但相較定量PCR而言敏感性較差且得到結果的速度也較慢，因此臨床上病毒培養已較少使用，並且不建議作為器官移植後的CMV感染風險分層、診斷、以及療效監測[46]。此外，病毒培養在檢體的選擇方面也較少選用尿液進行培養[46,61,62]。近年來，由於基因型檢測(genotypic assay)能較快速的檢測出CMV的抗藥性突變，因此也逐漸取代病毒培養成為臨床上判斷抗病毒藥物的抗藥性的病毒表型檢測的主要方法[63,64]。

5.CMV血清學檢測

由於器官移植病人在移植後會使用免疫抑制劑避免排斥反應，因此長期處在免疫抑制狀態，並導致病人自身產生抗體能力下降[65]。因此，CMV血清學檢測並不建議作為CMV感染診斷工具。

6.細胞免疫檢測(Cellular immunity assays)

細胞免疫檢測為一種用於測量非特異性或CMV特異性T細胞數量及功能的免疫檢測方式，近年來也逐漸成為臨床上檢測CMV感染的診斷工具，可用於幫助判斷移植後CMV感染的風險分層[66,67]。淋巴細胞絕對計數(absolute lymphocyte count)、CD4+ T細胞計數、非特異性T 細胞免疫反應等非特異性測量方式，已被證實與移植後CMV感染的風險相關[68,69]。此外，有幾種檢測平台可用於評估CMV特異性T細胞反應，包括干擾素-γ 釋放測定 (IGRA)、酶聯免疫吸附斑點 (ELISPOT)測定、使用流式細胞儀進行細胞內干擾素-γ或其他細胞激素染色(ICS)、直接對染色肽特異性(peptide-specific)T細胞進行染色的主要組織相容性複合物（MHC）檢測[25,68,70-74]。一般來說，無論使用的檢測方法為何，若病人缺乏足夠的CMV特異性CD4+和/或CD8+ T 細胞免疫時，未來無論是在CMV疾病發生、治療失敗、以及CMV復發都有較高的風險[67,68,74]。

七 CMV 相關藥物

1.CMV的預防策略及藥物選擇

有關器官移植後的CMV感染，臨床上的處理原則為預防勝於治療。因此器官移植病人使用抗病毒藥物進行CMV之預防以為普遍共識。目前主要用於預防及治療器官移植病人CMV感染的抗病毒藥有Valganciclovir、ganciclovir、Foscarnet、以及Cidofovir共四種藥物[2]。其中IV ganciclovir及口服valganciclovir是第一線首選藥物，而foscarnet與cidofovir則為第二線用藥，用於治療具抗藥性或難治型的CMV 感染，但這兩種藥品目前國內並無藥品許可證[2]。在國內有許可証治療具抗藥性、難治或對前線治療耐受度不佳的成人病人目前還有maribavir可以作為治療的選擇[75]。acyclovir與valacyclovir僅能用於預防CMV感染症，但不建議用來治療[2]。除了上述四種藥物外，目前有Letermovir、maribavir、brincidofovir三種藥物具應用於CMV預防及治療的潛力。各藥品常用劑量與建議事項如表二。

目前常使用預防性給藥(Prophylaxis)或先發性治療 (preemptive therapy)兩種不同的治療策略。預防性給藥策略一般是指在移植後10天內開始對所有移植接受者或部分CMV感染的高危險族群給予抗病毒藥物治療，並持續一段3-6個月[2]。先發性治療則是指使用PCR定期（通常每週）監測患者血液中的CMV量。當檢測到病毒複製並且病毒量高於某個閾值時，則開始使用抗病毒藥治療。此病毒量閾值目前並無統一標準，通常由各大移植中心自行決定[2]。兩種策略皆已被證實對CMV感染的預防都有成效，且各有其優缺點。預防性給藥因不需監測病毒量因此較為便利，且能有效降低CMV感染風險。但缺點是病人需要持續使用較長時間的抗病毒藥物，除了藥費較高外，也會增加病人發生藥物副作用或抗藥性的風險。此外CMV D+/R−的病人在停止預防性給藥後容易發生延遲性的CMV感染症；先發性治療由於需要定期檢測，臨床實務上執行較為不易，且需要負擔定期檢測之費用。但因使用藥物時間較短，因此較不容易出現藥物副作用情形，也比較不容易發生延遲性的CMV感染症[45]。

表二、移植後CMV感染的常用預防及治療劑量[2]

學名	預防劑量	治療劑量	使用建議與副作用
Letermovir	480 mg PO or IV once daily	NOT recommended	適用於屬於高風險的成人腎臟移植受贈者(捐贈者CMV血清陽性/受贈者CMV血清陰性[D+/R-])，藉以預防CMV相關疾病*。
Valganciclovir	450mg po once daily	900mg po twice daily	方便使用 使用時須注意是否發生Leukopenia
IV ganciclovir	5mg/kg IV once daily	5mg/kg IV every 12 h	使用時須注意是否發生Leukopenia
Valacyclovir	2g po four times daily	NOT recommended	僅適用於腎臟移植病人 藥價負擔較高 具神經毒性 不建議用於治療CMV感染症或無症狀感染
Foscarnet	NOT recommended	60mg/kg IV every 8 h (or 90 mg/kg every 12 h)	第二線藥物 具高度腎毒性 使用於*UL-97*突變之對ganciclovir具抗藥性的CMV感染或感染症 不建議用於先發性治療
Cidofovir	NOT recommended	5mg/kg once weekly ×2, then every 2 wk thereafter	第二線藥物 具高度腎毒性 使用於*UL-97*突變之對ganciclovir具抗藥性的CMV感染或感染症 不建議用於先發性治療
Maribavir	NOT recommended	400mg po twice daily	適用於治療造血幹細胞或固體器官(solid organ) 移植後發生巨細胞病毒(cytomegalovirus，CMV)感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人。不建議用於先發性治療

*目前仿單適應症文字衛福部最終審查意見待確認

雖然直接比較預防性給藥及先發性治療對於預防CMV感染效果的臨床研究十分有限，過去一些小型隨機分派試驗直接比較腎臟移植病人接受兩種不同預防策略效果的研究顯示，兩種策略在CMV感染症或感染上的發生率並無顯著差異，並且呈現相同的移植後長期存活率[20,21,76,77]。但需要注意的是若先發性治療的PCR檢測頻率少於每週一次時，可能會導致CMV感染症風險上升並降低病人移植後的長期存活率[45]。因此，上述兩者策略何者較佳目前尚無定論，但目前臨床上仍建議依據器官移植病人的CMV感染風險分層來決定適合的預防策略、藥品使用種類與療程。表三整理目前文獻建議不同風險分層的腎臟移植病人的預防策略。以下將個別詳細說明預防性給藥及先發性治療建議，以及相關的臨床研究結果。

表三、不同風險分層的腎臟移植病人的預防策略[2]

風險分層	預防性給藥	先發性治療 (若移植中心可以執行時)
高度風險(D+/R-)	建議藥物：valganciclovir(建議)、intravenous ganciclovir、或valacyclovir 建議療程時間：至少六個月(80%與會專家同意) 建議劑量：對於CrCl≥60mL/min的病人建議劑量為450mg QD (90%與會專家同意)	腎臟移植後12週內，每週進行一次定量PCR檢測(或免疫抗原檢測)，若達到診斷CMV感染的標準，則使用下列兩種藥物之一進行治療直到轉陰： 1. 每天兩次valganciclovir 900 mg p.o (建議) 2. 每12小時ganciclovir 5 mg/kg IV
中度風險(R+)	建議藥物：valganciclovir(建議)、intravenous ganciclovir、或valacyclovir 建議療程時間：至少三個月(90%與會專家同意) 建議劑量：對於CrCl≥60mL/min的病人建議劑量為450mg QD (100%與會專家同意)	同高度風險
低度風險 (D-/R-)	建議藥物：valganciclovir(建議) 建議療程時間：至少三個月(100%與會專家同意) 建議劑量：對於CrCl≥60mL/min的病人建議劑量為450mg QD (100%與會專家同意)	

*兒童的valganciclovir劑量(mg)應為= 7 × BSA × Creatinine clearance

預防性給藥

建議所有使用於所有CMV血清陽性(CMV R+)的腎臟移植接受者，或是受贈器官來自CMV血清陽性捐贈者的病人(CMV D+/R-)，在移植後10天內參考表三執行預防性給藥策略。而對於CMV D-/R-病人，雖然臨床上很少見，但著眼於台灣CMV感染率超過九成[77]，且CMV除了有寫液體液傳染途徑外，也可能有環境傳染的途徑[78]，抑或者是因為輸血而導致CMV感染發生。因此與會專家認為應該在移植初期給予預防性用藥。表決結果為應比照中度風險接受者使用Valganciclovir預防性給藥(100%與會專家同意)，建議給藥劑量與療程如表三。對於上述高及中度風險病人進行預防性給藥的主要原因為，預防性給藥在臨床上較方便確實執行，並且能夠有效預防潛在有害的CMV低病毒量感染。此外，需注意的是Acyclovir在CMV預防性給藥的證據較少，因此不建議用於預防性給藥[2]。

(1) valganciclovir、ganciclovir及valacyclovir

目前臨床上主要使用valganciclovir以及ganciclovir作為預防移植後CMV感染的抗病毒藥物[7]。口服ganciclovir因生物利用率低而下市所以臨床上使用的皆為靜脈注射ganciclovir[8]。此外，高劑量valacyclovir目前僅建議可作為腎臟移植病人的替代抗病毒藥物選擇。

過去臨床試驗已證明valganciclovir與ganciclovir用於移植病人預防CMV感染的效果[7,8]。在一篇隨機分派試驗中，共有372位進行腎臟、肝臟、胰腺和心臟等移植的CMV D+/R-病人接受口服ganciclovir或valganciclovir進行三個月預防性給藥策略。研究結果顯示，在追蹤12個月後，valganciclovir組發生CMV感染症的比例為17.2%，ganciclovir為18.4%，並且兩者比例未達統計上顯著差異，顯示valganciclovir和ganciclovir皆能有效預防器官移植病人CMV感染[7]。然而在次族群發現，使用valganciclovir預防的肝臟移植病人有較高的終端器官疾病發生率。根據該篇試驗結果，valganciclovir未被美國 FDA 批准用於肝臟移植後的CMV預防。然而臨床上由於高生物利用率(bioavailability)以及較低的藥品經濟負擔，valganciclovir仍為包含肝臟移植在內的所有器官移植病人預防CMV的抗病毒藥物首選[79]。

在台灣本土資料方面，過去一篇單中心觀察性研究針對118名腎臟移植病人進行研究，其中68名腎臟移植在移植後使用3個月的valganciclovir進行預防性治療，其他50名則未使用[80]。研究結果發現，接受預防性治療的腎臟移植病人在移植後一年期間並未有任何CMV復發的案例，然而在對照組則有4位病人出現CMV感染(8%)。此外，該篇研究也針對一年內急性排斥發生率進行分析，同樣發現預防治療組僅有2位病人(2.9%)發生急性排斥事件，然而在對照組則有8名病人(16%)，兩組達到統計上顯著差異。

在藥物使用劑量上，腎功能正常的器官移植病人，國外對於valganciclovir的建議劑量為每天一次，每次900 mg[10]。由於valganciclovir可能會出現白血球減少症(leukopenia)的副作用風險，目前2019年美國移植感染症醫學會(American Society of Transplantation Infectious Diseases)尚未正式建議低劑量valganciclovir用於預防性給藥策略的使用[2]。針對使用低劑量valganciclovir預防CMV感染症的議題，2017年Hwang SD等人所發表的系統性回顧及統合分析研究納入過去四篇比較腎臟移植病人使用標準劑量與低劑量valganciclovir進行預防性給藥後CMV感染症發生風險的觀察性研究[81]。研究發現相較於標準劑量組，低劑量組不僅有較低的CMV感染症發生風險，並且發生排斥反應及白血球減少症的風險也較低，結果支持低劑量valganciclovir作為腎臟移植病人的預防性給藥劑量，因此專家會議討論後的共識建議國內採用低劑量450 mg valganciclovir。

預防性給藥策略較容易在停藥後發生遲發性CMV感染的風險，並且最常見於 CMV D+/R-病人在停用抗病毒藥物後的前3-6個月[7]。過去一篇隨機分派試驗曾評估延長使用valganciclovir至移植後200天的治療效果。該研究納入326 位CMV D+/R- 腎臟移植病人，並發現在持續給藥至移植後200天時，CMV的感染症發生率降至16.1%，相較使用valganciclovir預防100天時時的36.8%感染症發生率有顯著的下降[10]。因此建議CMV D+/R-的器官移植病人在移植後接受6個月的預防性給藥策略以避免移植後CMV感染。

在前面的章節曾提到，在器官移植的種類中，肺、腸、以及複合組織的器官移植病人有較高的CMV感染及感染症的發生風險[25,29-31,34,35]。過去研究曾發現，肺臟移植病人若接受小於6個月的抗病毒藥物預防治療時，有很高的CMV感染和感染症發生風險，但若給予至少6 個月的抗病毒預防治療時，發生率則顯著降低[82,83]。在一項多中心隨機分派試驗中同樣發現接受12個月valganciclovir預防的 CMV D+/R- 和 CMV D+/R+ 肺臟移植病人，其CMV感染和感染症(10%和4%)發生率顯著低於接受3個月valganciclovir預防的病人(64%和34%)[29,84]。

(2) 新型抗病毒藥物及其他治療選擇

除了上述幾種抗病毒藥物外，目前有三種新型抗病毒口服藥可能有潛力作為未來CMV預防或治療的抗病毒藥物選擇。

Letermovir 是一種新型病毒終止酶抑製劑，並且在機轉上不會與 ganciclovir 有交叉抗藥性，在台灣已於 2019 年被核准用於預防同種異體造血幹細胞移植病人的移植後 CMV 感染，用於器官移植病人的相關適應症，美國 FDA 已於 2023 年 6 月核准 Letermovir 用於接受腎臟移植的成人 CMV 血清陰性受贈者 (R-)，其捐贈者為 CMV 血清陽性 (D+) 時作為預防巨細胞病毒感染及相關疾病之用，目前台灣此適應症正在申請中[85]。

Letermovir用於腎臟移植病人以預防CMV感染的第三期試驗結果指出，在601例高風險CMV疾病的成人腎臟移植接受者中（D+/R-），經1比1隨機分配，在腎移植7天後至28週內，接受每日480 mg 的Letermovir加上每日兩次400mg的acyclovir或是單用每日900 mg的valganciclovir，並追蹤至移植後第52週，結果顯示接受Letermovir預防性治療的組別發生CMV感染症的比例為10.4%，而接受valganciclovir 的組別發生CMV疾病則為11.8%，達到主要試驗終點：Letermovir能有效預防CMV疾病，且療效非劣性於valganciclovir。此外，Letermovir組發生藥物相關副作用的比例為19.9%，而valganciclovir 組則為35%，其中因為藥物副作用需停藥者，Letermovir組比上valganciclovir 組為2.7%比8.8%，發生嗜中性白血球

低下症的比例則為2.7%比16.5%，研究結果支持Letermovir較標準治療的valganciclovir有更好的安全性[86]。

Maribavir 是一種口服藥物，透過抑制CMV UL97達到減少CMV成熟與釋出的作用。Maribavir具有良好的安全性，臨床上使用時並無發現骨髓抑製或腎毒性的情形[87]。但需注意letermovir和maribavir 都對單純皰疹病毒(HSV)以及水痘帶狀皰疹病毒(VZV)無效，因此移植病人仍可能需要其他抗病毒藥物來預防上述兩種病毒的感染。雖然過去有關Maribavir用於預防器官移植病人的CMV感染的早期試驗中未能成功證明其療效，但2022年發表在Clinical Infection Disease的三期臨床試驗，針對使用每天兩次Maribavir 400 mg能有效對一種或多種先前療法, 具抗藥性、難治或耐受度不佳的病人，治療接受造血幹細胞移植或固體器官移植後發生CMV感染及/或疾病[75]。相較於使用valganciclovir、ganciclovir,、foscarnet、cidofovir等傳統抗病毒藥物，Maribavir無論在CMV病毒血症清除廓清率以及臨床症狀都有較好的治療效果[75]。並且在因治療所發生的急性藥物不良事件發生率上，Maribavir組相較於傳統治療組並無顯著差異，並且比起使用foscarnet的病人有較低的急性腎損傷發生率，以及相較valganciclovir或ganciclovir的病人有較低的白血球低下症發生率。

Brincidofovir是一種cidofovir與脂質結合後的前驅藥物，通過抑制病毒 DNA 聚合酶而產生的強效抗皰疹病毒活性具有廣泛的抗病毒功效。但目前尚未有臨床試驗評估Brincidofovir用於移植後CMV感染預防的效果。儘管目前有初步證據顯示同種異體造血幹細胞移植病人使用Brincidofovir的CMV預防效果。然而在器官移植病人方面，由於在三期試驗中發現顯著的胃腸道副作用，導致後續有關腎臟移植病人的CMV預防試驗中止進行[88]。目前正在開發IV劑型，希望能透過劑型的改良以降低毒性。

除了上述新型抗病毒藥物外，關於其他預防藥物方面，雖然過去一些臨床試驗顯示，器官移植病人使用CMV免疫球蛋白或靜脈注射免疫球蛋白進行預防可能有效[89,90]。並且過去一篇統合分析，在使用抗病毒藥進行預防性

給藥策略中加入免疫球蛋白製劑可能可以進一步降低嚴重的CMV感染症發生率和死亡率，但目前仍存在爭議[91,92]。

(3) 預防後遲發性CMV感染(Postprophylaxis delayed-onset CMV disease)

雖然目前建議可以將用於預防CMV感染的抗病毒使用時間延長至腎臟移植後6個月，但在結束抗病毒藥物的預防療程後3到6個月期間，CMV D+/R-的病人仍時常發生遲發性CMV感染。針對這類使用預防性藥物後所發生的遲發性CMV感染，為了與移植結束後數年才發生的延遲性感染進行區別，建議稱其為預防後遲發性CMV感染[6]。發生預防後遲發性CMV感染的風險因子有：D+/R-病人、發生急性排斥、嚴重的淋巴細胞減少、以及發生高強度的免疫抑制情形[6,74]。因為預防後遲發性 CMV感染仍然與臨床長期不良結果高度相關，因此國外研究曾提出以下可能策略以預防預防後遲發性CMV感染：

A. 應告知器官移植病人(尤其是血清型為CMV D+/R-)，在停止抗病毒預防後3至6個月內發生CMV感染的風險會顯著增加，一旦出現疑似CMV感染的症狀時應立即尋求醫療幫助。對於停止抗病毒預防性治療且開始出現疑似CMV感染症狀的器官移植病人，醫生在診斷時應將CMV感染的診斷門檻放低，以利進行即時的處置。

B. 結束抗病毒預防性治療的病人仍可使用定量CPR定期監測一段時間[45]。雖然目前臨床上有關這類病人CMV監測的最佳持續時間和頻率未有一致標準。過去一些小規模研究顯示，較低頻率的監測(每 2 週一次)及短期監測(最多僅監測2個月)在臨床上無助於在CMV D+/R−病人發現預防後遲發性CMV感染[93,94]。另一篇研究結果則發現在完成抗病毒預防策略後，持續進行3個月每週一次的CMV監測，研究對象並未發生終端器官CMV感染[95]。與會專家一致認為停止valgancicovir預防性用藥後不需定期常規監測(80%與會專家同意)，但要密切注意病患的症狀變化 (例如白血球下降等)，依患者實際情況由主治醫師安排。此種狀況下，病毒量閾值判斷並無統一標準，但大部分專家認為若臨床症狀加上病毒呈現陽性反應，可以考慮採取CMV disease的藥物治療。

C. 國外一些移植中心開始將CMV D+/R- 肺臟移植病人的預防性治療延長到12個月以上甚至是終生服藥[25,96]。然而這類長時間的抗病毒藥使用很有可能會大幅增加病人發生骨髓毒性的風險[96]。

D. 可針對正要結束抗病毒藥預防治療或是最近剛完成預防治療的病人進行非特異性和 CMV特異性免疫恢復檢測，以評估他們發生預防後遲發性CMV 病的風險[68,97]。相較於CMV血清學檢測，研究發現淋巴細胞減少症(包含淋巴細胞絕對計數、CD4+ T 細胞計數)以及缺乏CMV特異性和非特異性T 細胞反應，皆與發生預防後遲發性CMV感染風險上升有關[68,74,98]。然而，目前臨床上對於這類非特異性和 CMV特異性免疫恢復檢測的判斷閾值仍沒有一致共識。

● 先發性治療

若移植中心評估可配合執行先發治療所需的密集病毒檢測的情況下，CMV R+的腎臟、肝臟、胰臟、以及心臟移植病人，以及CMV D+/R-的腎臟及肝臟移植病人，也可選擇先發性治療作為預防CMV感染的方法[21] 。但若是CMV D+/R-的肺臟、心臟、腸、以及複合組織的移植病人，由於這類病人發生CMV感染的風險極高，因此則建議不要選擇先發性治療，一律採取預防性給藥策略[2]。

定量PCR是先發性治療策略中最常用的CMV監測方法，可幫助病人在感染CMV初期盡早開始抗病毒藥物治療。但由於目前對於開始進行先發性治療的病毒載量閾值並沒有共識，因此各移植中心應自行決定並驗證執行先發性治療的病毒載量閾值，並且建議訂定閾值時需要依據不同風險分層、器官移植種類、以及選用的免疫抑制劑類型(尤其是當病人使用lymphocyte-depleting agents)而有不同標準[46,55] 。

先發性治療的實際執行方面，移植後三個月應每週進行PCR監測病人血清CMV複製情形，若檢測到活動性CMV感染，則給予每天兩次口服valganciclovir 900 mg或每天兩次IV ganciclovir 5 mg/kg，並且給藥直到PCR呈陰性且持續兩週，或是以高靈敏度PCR進行監測時則可測得陰性後即停止治療[46,51,99-101]。雖然過去臨床

試驗結果指出，使用口服valganciclovir與IV ganciclovir治療無症狀的CMV感染具有相等的病毒衰減動力學(viral decay kinetics)結果，代表兩者的效果相當[100]。但由於先發性治療所發現的應該大多為病毒量很低的無症狀CMV複製，因此建議在藥物的選擇上口服valganciclovir會優於IV ganciclovir[2]。

相較於預防性給藥，先發性治療一般較不會有發生預防後遲發性CMV感染的問題[2]。主要可能原因為先發性治療在病人開始偵測到CMV病毒後才開始給藥，因此病人體內已有微量CMV活化病毒，這些病毒可以誘發體內具CMV特異性的T細胞生成。有鑑於CMV特異性的T細胞對後續CMV感染具相關性，因此近年來也逐漸倡導使用細胞免疫檢測來幫助臨床判斷抗病毒藥物的選擇與治療時間，但實際執行仍需更多臨床研究證據支持[67,102]。

2.移植病人發生CMV感染的藥物治療

口服valganciclovir和ganciclovir IV是目前治療CMV感染的第一線抗病毒藥物。當病人確診為CMV感染後，應給予至少兩週以上的每日兩次口服valganciclovir 900 mg或是每12小時給與ganciclovir IV 5 mg/kg，劑量需隨腎功能調整[103]。過去研究證實ganciclovir IV在治療CMV感染有顯著療效，並且ganciclovir治療期間常規進行ganciclovir療劑監測與臨床療效並無相關性，因此治療期間不需監測藥品濃度[104]。此外，由於口服valganciclovir與ganciclovir IV具有相似的藥物血中濃度，過去一篇隨機分派試驗比較321名器官移植後發生輕度至中度CMV感染的病人，在使用口服valganciclovir和ganciclovir IV治療CMV感染三週後，發現兩種藥物的臨床療效相當[105]。但另外值得注意的是，許多病人在結束三週療程後仍出現病毒血症，表示可能需要進行更久的抗病毒藥物治療[105]。考量到口服藥物的方便性，口服valganciclovir一般被用於治療輕度至中度CMV感染，而嚴重或危及性命的CMV感染、腸胃道吸收不佳、以及診斷時病毒載量非常高的病人，則建議使用ganciclovir IV進行治療。一旦病人臨床症狀及病毒載量得到控制，也可考慮將ganciclovir IV改為口服valganciclovir進行治療[2]。為了避免抗病毒藥物治療過程發生嚴重藥物不良反應，應每週至少進行一次全血球檢測及腎功能檢測，以評估是否發生藥物不良反應。若評估後可行的話，也建議發生CMV感染症的器官移植病人，尤其是風險分層為CMV感染中及高風險的病人，應考慮審慎減少現行免疫抑制劑的劑量[2]。

除了上述藥物之外，foscarnet和cidofovir則因為發生腎毒性的高度風險，因此被歸類在第二線藥物[106,107]。Acyclovir、valacyclovir、以及oral ganciclovir則不應該用於CMV感染的治療。若是發生危及性命的CMV感染時，除了抗病毒藥物之外可考慮合併使用IVIg或CMV-Ig。

抗病毒治療的確切持續時間目前沒有一定標準，目前僅有治療時間至少需持續兩週的共識，確切停止時間應該根據病人臨床症狀的緩解以及是否轉為血清學陰性來決定。一般臨床上CMV感染的移植病人應定期每週一次進行定量PCR或抗原檢測以評估藥物反應，並在整個治療期間持續使用同一種方法進行監測[103,105,108,109]。過去研究發現，在抗病毒藥物治療結束時仍可檢測到 CMV病毒載量的病人具有較高的CMV 復發率風險。因此病人應接受抗病毒藥物治療直到血清學或抗原陰性後才可以停止治療。但也因為移植病人的CMV治療時間取決於定期檢測是否為陰性結果，抗病毒治療的持續時間將會受到檢測的靈敏度影響。若是使用低敏感度的檢測方法時，停藥前應該至少連續兩週檢測為陰性，若是高敏感度方法則可能單週檢測出陰性時即可停藥[2]。理論上來說，使用高度敏感的檢測方法可能會導致更長的治療持續時間。然而，過去研究發現使用低敏感性方法進行監測的病人與使用高敏感性方法的病人相比，總體持續治療時間沒有顯著差異[51]。此外，如同前面提到有關 CMV特異性T細胞免疫監測可能有助於CMV的治療效果，但仍需臨床研究證實[67]。

3.難治型(refractory)或抗藥性(resistant) CMV 感染的治療

一般來說，當經過2週以上適當劑量的一線抗病毒藥物治療後，病人的CMV病毒載量應下降一個對數級(log10)以上。但如果CMV DNA血症或抗原血症沒有出現改善或反而出現惡化情形（開始治療兩週後病毒載量增加超過一個對數級(log10)），則可以認定為難治型CMV感染[110]，需要使用高劑量gancyclovir 10 mg/kg，或foscarnet、cidofovir及maribavir等第二線藥物治療[75]。發生難治型CMV感染的可能原因為病人出現CMV特異性T細胞缺失或不足的過度免疫抑制狀態、體內抗病毒藥物濃度低於最小有效治療濃度、或是對ganciclovir或其他抗病毒藥物出現抗藥性[107,111-114]。

過去研究指出，器官移植後發生具ganciclovir抗藥性的CMV 感染的發生率為 0到3% [113,115,116]。發生抗藥性的危險因子包含：持續使用低於一般治療劑量的抗病毒藥物治療、血清型為D+/R-、病人本身為強烈的免疫抑制狀態、進行肺臟移植的病人[111,112,117,118]。臨床上所有出現難治型CMV感染或是有上述任何危險因子的病人皆要懷疑是否出現抗藥性情形。檢測方法的選擇上，由於CMV基因型檢測可以直接從血液（全血、血漿或白血球）、體液（尿液、腦脊髓液、支氣管肺泡液、玻璃體液）或組織樣本中病毒基因序列進行放大，因此使用上優於需要進行病毒培養的表型檢測。

懷疑發生抗藥性CMV感染時，應進行基因型抗藥性檢測，檢測病毒是否發生*UL97*和*UL54*基因的特異性突變。CMV *UL97*是編碼病毒激酶(viral kinase)的基因，該病毒激酶與ganciclovir的初始單磷酸化和活化有關。活化的ganciclovir接著會被人體細胞酶磷酸化進而產生具治療活性的ganciclovir-triphosphate此一核苷類似物。ganciclovir-triphosphate可以作為在病毒進行DNA複製時與正常核苷酸競爭進入延長的CMV DNA 鏈。此外，病毒進行DNA複製的過程也與CMV *UL54*轉譯出的CMV DNA聚合酶有關。因此*UL97*和*UL54*基因的特異性突變，將會影響ganciclovir的治療效果[2]。

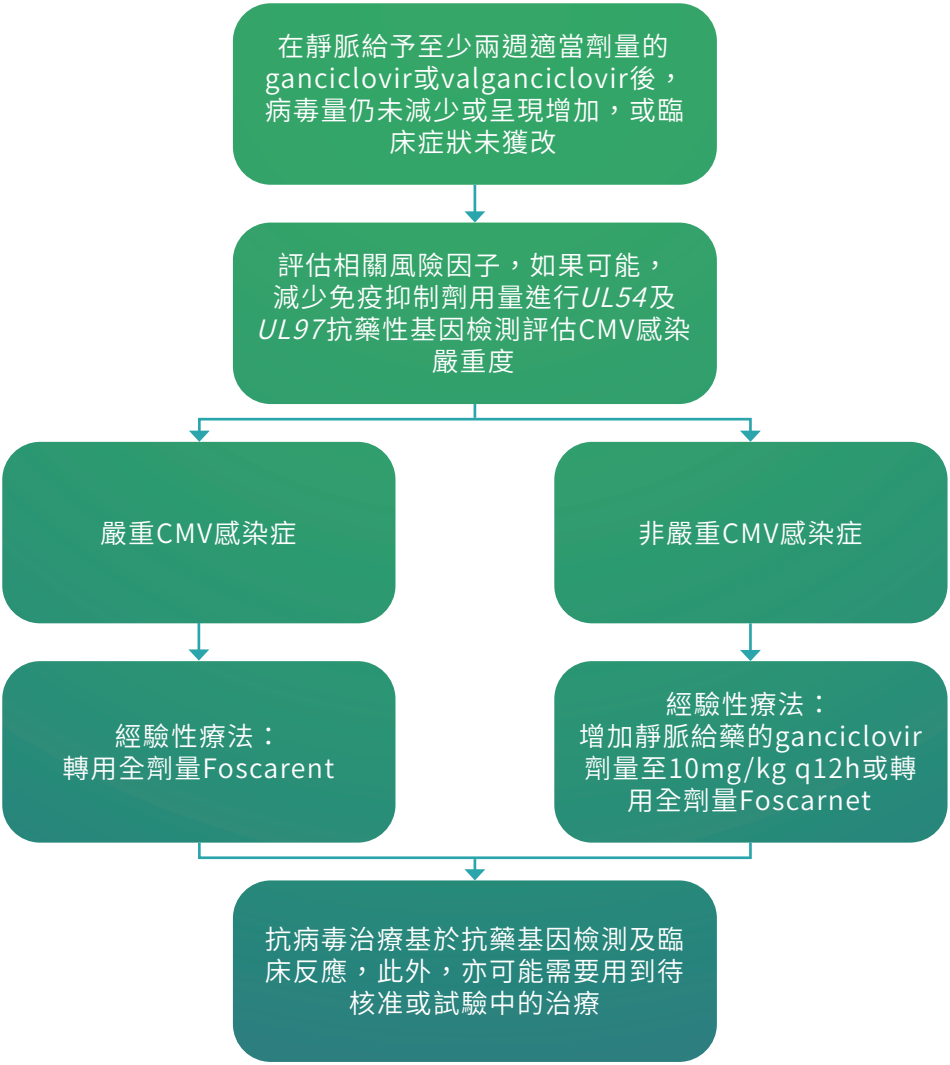
病毒對ganciclovir的抗藥性程度根據CMV *UL97*突變位點不同而異[113,119,120]。導致高度抗藥性的*UL97*突變位點為M460V/I、H520Q、C592G、A594V、L595S 和C603W[113]。雖然*UL54*突變導致的抗藥性相較於*UL97*不常見，但由於foscarnet和cidofovir的藥理機轉也與CMV DNA聚合酶有關，因此*UL54*基因突變可能導致對ganciclovir、foscarnet和cidofovir的交叉抗藥性[64]。雖然letermovir目前還未有器官移植病人CMV感染治療的適應症，但目前已有基因突變位點導致letermovir抗藥性的相關研究[121]。letermovir抗藥性最常與*UL56*突變有關，*UL51*和*UL89*突變也有關但較為少見[64,122]。因此未來臨床上若懷疑letermovir抗藥性時，可能考慮進行*UL56*以及*UL51*和*UL89*的檢測。

難治性和抗藥性CMV的治療選擇十分有限。由於過度免疫抑制狀態可能導致難治性和抗藥性CMV的發生，因此強烈建議在審慎評估下減少現行免疫抑制劑的

劑量以改善過度免疫抑制狀態，作為避免發生難治性和抗藥性CMV的第一線策略[2,123]。目前並沒有相關臨床試驗探討抗藥性CMV感染的抗病毒治療選擇。

理論上foscarnet和cidofovir仍對僅發生*UL97*突變的CMV有治療效果[106,112,124]。根據過去觀察性研究結果指出，foscarnet是治療*UL97*突變而產生ganciclovir抗藥性CMV的首選藥物。雖然目前針對器官移植病人的抗藥性CMV研究十分有限，但研究結果皆支持foscarnet和cidofovir對*UL97*突變的抗藥性病毒的療效[124,125]。需注意的是，foscarnet和cidofovir具有高度腎毒性，因此用於已接受同樣具有腎毒性的抗排斥藥物的移植病人需要十分謹慎考慮[124,125]。除了腎毒性之外cidofovir過去也有葡萄膜炎這類眼部不良反應的相關報告[126]。

如同前面提到的，*UL54* 突變的 CMV 可能對 foscarnet 和 cidofovir 的交叉抗藥性，但其中又以 cidofovir 的交叉抗藥性最常發生。因此 foscarnet 是治療 ganciclovir 抗藥性 CMV 感染的經驗性選擇藥物。然而，臨床上最終的抗病毒藥物選擇應以基因型檢測結果為準[113]。由於抗藥性 CMV 感染控制的複雜性極高，強烈建議交由具移植病人感染症處理經驗的感染科醫師進行治療。有關抗藥性 CMV 感染的臨床治療流程如圖一所示。



圖一、抗藥性 CMV 感染的臨床治療 [2]

此外，在過去統合分析研究中顯示，器官移植病人在移植後使用靜脈內CMV免疫球蛋白輸注(adjunctive intravenous immunoglobulin infusion, CMV Ig)進行預防性給藥時，相較於未使用者CMV Ig者可以顯著減少發生CMV感染的風險[127]，且能減少CMV感染症的風險以及CMV感染相關的死亡[91]。CMV-Ig也可以作為難治型或抗藥性CMV感染潛在的治療選擇。有數篇研究發表當器官移植病人出現CMV感染後並且對Ganciclovir產生抗藥性時，部分案例使用二線藥物foscarnet或是增加ganciclovir劑量時合併使用CMV Ig進行治療成功，也間接支持當器官移植病人發生難治型或抗藥性CMV感染時，可考慮輔助性CMV Ig作為抗藥性CMV治療的一環，在2022年歐洲器官移植學會發表的調查中顯示，對於難治性和抗藥性CMV，有31%的移植中心在臨床實務上會將CMV Ig與抗病毒藥物合併使用，而未來仍需更多相關臨床研究證實輔助性CMV Ig的治療地位[92,112,118,124,128,129]。

2022年於Clinical Infection Disease上所發表的Maribavir用於移植後發生難治型CMV感染的三期臨床試驗，該研究納入共352名帶有抗藥性及沒有抗藥性的CMV病毒的造血幹細胞移植或器官移植病人，並以2:1的比例隨機分派至每日兩次maribavir 400 mg (235名)或接受valganciclovir/ganciclovir、foscarnet、cidofovir等傳統抗病毒藥物治療(117名)。研究結果顯示，在經過8週的治療後maribavir組(55.7%)相較傳統治療組(23.9%)有顯著較高的CMV病毒血症清除廓清率(viremia clearance) ($p< 0.001$)。即使在第8週停藥後，第16週時也觀察到maribavir組(18.7%)相較於傳統治療組(10.3%)有較高的比例可以維持病毒血症廓清率並且臨床症狀也獲得控制($p=0.013$)[75]。此外，雖然兩組在藥物不良事件發生比例相當，但因maribavir組發生因藥物不良事件而停藥的比例相較傳統治療組低(13.2% vs 31.9%)。在傳統抗病毒藥常見的藥物不良事件方面，maribavir相較於foscarnet有較低的急性腎損傷發生率(8.5% vs. 21.3%)，以及相較於valganciclovir/ganciclovir有較低的白血球低下症發生率(9.4% vs 33.9%)[75]。Maribavir用於治療難治型、抗藥性、或不耐受的的CMV患者，效果及安全性經大型臨床試驗驗證，是治療CMV感染的新選擇[75]。

最後，過去研究發現使用sirolimus和mTOR抑製劑的移植病人可能有較低的CMV感染風險，因此對於發生抗藥性CMV感染的器官移植病人，使用這些藥物作為免疫抑制劑可能是可以考慮的治療策略[44,130-133]。

移植自體或異體的CMV 特異性 T 細胞可能是未來治療移植後難治型和抗藥性CMV感染的方法，但目前僅有少數研究指出其在器官移植病人族群的實用性[134-137]。在一篇前導試驗中，13名發生復發或ganciclovir抗藥性 CMV 感染的移植病人中，有11名在接受自體 CMV 特異性 T 細胞移植後，出現症狀改善、清除CMV DNA血症、減少或停止使用抗病毒藥物[138]。

八 腎臟移植病人發生 CMV 感染的相關臨床議題

發生排斥反應之腎臟移植病人的CMV治療

對於接受rabbit antithymocyte globulin (rATG)、alemtuzumab、高劑量glucocorticoids或血漿置換治療急性排斥反應的腎臟移植病人，建議需要重新開始CMV預防[28,139,140]。對於此類發生排斥反應的病人建議採取預防性給藥策略，給予1到3個月抗病毒藥進行預防[2,139,140]。與會專家對於發生急性排斥反應時有使用到antithymocyte globulin(ATG)的移植接受者至少應該與三個月的CMV預防性治療（90%與會專家同意），至於單獨使用類固醇脈衝療法(MTP pulse therapy)治療急性排斥反應的移植接受者不會特別採取CMV預防性治療（100%與會專家同意）。至於其他的免疫抑制劑或是Plasmapheresis治療等情形，可評估是否有其他導致CMV感染風險增加的因子以及臨床實際狀況做為預防性治療給藥與否的依據。

大量輸血時的CMV預防策略

大量輸血會增加CMV感染的發生風險，尤其在輸血時沒有進行CMV血清反應篩檢及進行leukoreduced處理時。因此為避免大量輸血時容易發生CMV傳染情形，建議使用leukoreduced或 CMV 血清反應陰性的血液製品[141]。若無法進行以上處理時，則建議移植中心需要每週進行PCR來監測接受輸血的移植病人是否後續有發生CMV感染或是給予CMV預防性給藥(目前尚未有明確證據指出預防性給藥的必要性，因此並非首選)。

是否需要進行CMV次級預防以避免感染復發?

由於CMV高風險的器官移植病人在CMV治療結束仍有35%的病人後續會發CMV病毒血症的復發，因此某些文獻建議在檢驗陰性後仍使用1至3個月的valganciclovir進行次級預防，然而其有效性尚未得到臨床研究證實[108,109]。過去也曾有觀察性研究發現，CMV復發的發生率在接受和未接受次級預防的患者之間沒有顯著差異[57,142,143]。針對CMV 感染後是否要進行次級預防，目前尚未有相關的前瞻性隨機試驗，在過去發表的回顧性研究也並未證明次級預防的益處[18,142,144]。未來仍需更多前瞻性研究及族群觀察性研究來證實次級預防的效果及必要性。

考慮到每位移植病人在捐贈者與受贈者的血清CMV狀態、移植器官類型、免疫抑制劑的選擇、排斥反應及其治療、初始預防策略、腎功能不全、CMV感染症的嚴重程度以及免疫重建等因素皆不同，每位病人的重複感染風險也有所差異，因此無法將所有病人概括而論地皆執行次級預防給藥[18,105,142,144,145]。為了預防CMV的復發，臨床上可以透過測量病人的持續病毒載量(persistent viral load)、發生淋巴細胞減少(lymphopenia)、以及體內T細胞的功能性來預測病人CMV復發風險[74,98,108,109,146]。若病人在血清學轉陰時體內仍缺乏CMV特異性T細胞時，也可能有較高的復發風險[74]。與會專家指出，目前台灣並無採行次級預防的臨床實務操作，但考慮到台灣CMV高盛行率環境的風險，惟主治醫師評估具有臨床風險病患可能會考量給予次級預防給藥(89%與會專家同意)。

重症移植病人的CMV預防性治療

重症病人（包括使用機械通氣(mechanical ventilation)和感染性休克(septic shock)病人）發生CMV感染症及死亡風險皆會上升[147,148]。尤其是當重症情況的持續時間越長時，發生CMV感染症的風險也隨之上升[149]。雖然目前仍沒有足夠證據支持對重症移植病人常規使用抗病毒藥物進行預防性治療或是需要額外加強監測。過去曾有隨機分派研究結果並不支持因敗血症或嚴重外傷導致重症的CMV血清陽性成人常規進行CMV預防性治療[150]。另一篇針對重症病人族群的臨床試驗發現，使用valacyclovir或低劑量 valganciclovir可以抑制CMV病毒複製，但卻發現valacyclovir組的病人有較高的死亡率[151]。有鑑於移植病人也有可能發生重症情形，未來仍需相關研究來協助了解重症移植病人常規進行CMV預防性治療的效果與必要性。

CMV immunoglobulin(CMV Ig)於腎臟移植病人的使用

CMV Ig首先被許可用於預防腎移植受者的原發性CMV感染[152,153]。但由於與ganciclovir或valganciclovir相比，CMV Immunoglobulin的效果相當、藥品花費較高、且容易發生輸液相關毒性，因此一般較少使用CMV Ig於腎臟移植病人的CMV預防性治療中。目前CMV Ig較可能使用的情境為用於對ganciclovir無法耐受的嗜中性白血球低下症病人進行預防，或是與抗病毒藥共同使用於難治型CMV感染或是hypogammaglobinemia的病人，或者是嚴重CMV感染症，如肺炎或嚴重

的嗜中性白血球低下[123]。與會專家也有分享使用CMV Ig搭配ganciclovir成功治療難治性CMV感染症的臨床經驗。

mTOR Inhibitors在腎臟移植病人的CMV預防性治療角色

過去曾有兩篇系統性回顧及統合分析研究顯示，當腎臟移植病人使用mTOR Inhibitors作為抗排斥藥品時，相較於使用其他抗排斥藥品的病人發生CMV感染或感染症的風險較低[154,155]。除了腎臟移植病人外，其他如肝臟、心臟、肺、以及小兒腎臟移植病人身上皆觀察到類似情形[44,132,156-163]。舉例來說，過去一篇單中心前瞻性研究共納入288名使用3種不同免疫抑制劑藥物組合的病人，研究結果發現使用其中兩種含有mTOR Inhibitors的病人有最低的CMV感染發生率，分別降低了90%與75%之多[164]。與會專家表示，由於所有的regimen裡面很少de novo使用mTOR inhibitor，並且mTOR inhibitor也並沒有預防CMV infection的適應症，所以臨床上不會為了CMV 感染初階預防性治療(primary prophylaxis)而使用mTOR inhibitor。因此並不建議使用mTOR inhibitor作為CMV感染初階預防性治療(90%與會專家同意)。

九 SARS-CoV2 流行期間腎臟移植病人發生 CMV 感染的臨床議題

儘管COVID-19疫情期間大多數醫療與研究資源都關注在COVID-19的臨床處置與治療當中，但CMV感染風險對移植病人來說仍是一個持續需要關注的重要問題，其中又以COVID-19爆發期間對移植病人實行CMV感染預防策略的影響，以及當發生COVID-19與CMV的共同感染時是否會影響到抗病毒藥的使用效果最為重要。

2021所發表的一篇回顧性研究指出，COVID-19爆發期間無論是預防性給藥或是先發性治療皆受到影響[165]。預防性給藥部分，雖然臨床上並未發現因供應鏈中斷而導致的valganciclovir及ganciclovir的短缺情形，然而使用valganciclovir及ganciclovir進行預防時，考量到可能會發生白血球減少症的副作用，因此一般會建議定期進行全血球檢測來避免嚴重不良反應發生。由其是當病人發生白血球減少症時，很有可能增加病人COVID-19的感染風險，並且過去研究也發現白血球減少症為COVID-19不良預後的重要風險因子，因此是亟需避免的狀況。然而在疫情期間醫療資源匱乏，加上病人可能擔心出入醫院可能會增加移植病人染疫風險，導致移植病人可能無法定期前往醫院進行抽血監測，進而增加發生白血球減少症的風險；同樣的檢測問題也發生在使用先發性治療的病人身上。由於先發性治療的效果取決於是否能每週進行PCR檢測，然而疫情期間醫院PCR檢測量較大，過去研究也指出在疫情期間CMV PCR檢測結果報告可能會發生延遲，並且最多長達兩週的時間。這樣的狀況可能導致使用先發性治療的病人無法及時獲得監測結果，進而增加CMV感染風險。

在過去的研究中，感染COVID19後CMV reactivation的盛行率高達19-25%[166]。CMV reactivation的危險因子可能有較高的SAPS II分數、較低的血小板數、侵入性機械通氣、以及續發性的細菌感染[167]。CMV reactivation可能會增加這些病患不良預後發生的風險。抗病毒藥的使用方面，由於CMV與COVID-19的共同感染及抗病毒藥物治療效果的相關研究十分有限，其中為腎臟移植病人的研究更加稀少，大多為案例報告。2021年一例有關腎臟移植病人發生嚴重COVID-19感染並出現呼吸衰竭情形，病程中發生抗藥性CMV肺炎後開始使用高劑量valganciclovir

治療，並在治療後48小時內症狀獲得緩解，並不需要進一步使用foscarnet治療[168]。另一篇腎臟移植病人發生CMV與COVID-19的共同感染後使用IV ganciclovir進行治療後，CMV感染同樣也獲得改善[169]。根據上述案例報告結果，發生CMV與COVID-19的共同感染的病人在抗病毒藥物治療效果上似乎與一般腎臟移植病人的CMV治療沒有太大的差異，第一線藥物valganciclovir與ganciclovir似乎仍然有很好的治療效果。但該兩篇研究僅有少數案例提供參考，COVID-19的感染如何影響CMV的抗病毒藥治療仍需更多研究。

至於腎臟移植病人感染COVID-19時，台灣的中央疫情指揮中心已將兩種口服抗病毒藥Molnupiravir及Paxlovid列入「新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）感染臨床處置暫行指引」，供臨床醫師處方給歸類在重症高風險的實體器官或血液幹細胞移植病人，作為治療之用[170]。但因為移植病人抗排斥藥物引起藥物交互作用機率較高，若同時併發CMV感染用藥會更加複雜，根據美國移植學會統整相關研究資料所公告的臨床指引，提醒臨床醫師需注意Paxlovid因含有Ritonavir成份，機轉上與抗排斥藥物較易產生藥物交互作用，而Molnupiravir的作用機轉則較無藥物交互作用[171]，為確保用藥安全，建議處方口服抗病毒治療藥物前，可使用英國利物浦大學所推出的藥物交互作用線上平台做進一步確認後，再行開立處方[172]。

另外，中央疫情指揮中心亦將預防性單株抗體Tixagevimab+Cilgavimab作為一年內接受實體器官移植，或實體器官移植後任何時間有急性排斥現象的病人作為COVID-19暴露前預防性用藥，然其作用機轉是針對SARS-CoV-2 棘蛋白受體結合區不同位點以單株抗體結合以達到阻絕病毒進入細胞內的機制，仍需持續觀察SARS-CoV-2後續變異株的演進，以確保其對於主要流行株仍有足夠保護效力[170]。

參考文獻

001. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Drugs 2018;78(11):1085-1103. (In eng). DOI: 10.1007/s40265-018-0943-1.

002. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical transplantation 2019;33(9):e13512. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.13512.

003. 財團法人器官捐贈移植登錄及病人自主推廣中心. 歷年各器官組織受贈人數統計. (https://www.torsc.org.tw/statistics/statistics_01.jsp).

004. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Reviews in medical virology 2019;29(3):e2034. (In eng). DOI: 10.1002/rmv.2034.

005. Chen MH, Chen PC, Jeng SF, et al. High perinatal seroprevalence of cytomegalovirus in northern Taiwan. Journal of paediatrics and child health 2008;44(4):166-9. (In eng). DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01215.x.

006. Razonable RR, Blumberg EA. It's not too late: a proposal to standardize the terminology of "late-onset" cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2015;17(6):779-84. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12447.

007. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2004;4(4):611-20. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x.

008. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. Lancet (London, England) 1997;350(9093):1729-33. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(97)05535-9.

009. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. The New England journal of medicine 1999;340(19):1462-70. (In eng). DOI: 10.1056/nejm199905133401903.

010. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2010;10(5):1228-37. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x.

011. 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(12):1427-31. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0b013e3181ff1493.

012. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2017;64(1):87-91. (In eng). DOI: 10.1093/cid/ciw668.

013. Razonable R. Direct and indirect effects of cytomegalovirus: can we prevent them? Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 2010;28(1):1-5. (In eng). DOI: 10.1016/j.eimc.2009.07.008.

014. Munoz-Price LS, Slifkin M, Ruthazer R, et al. The clinical impact of ganciclovir prophylaxis on the occurrence of bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2004;39(9):1293-9. (In eng). DOI: 10.1086/425002.

015. Snydman DR. The case for cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. Reviews in medical virology 2006;16(5):289-95. (In eng). DOI: 10.1002/rmv.514.

016. George MJ, Snydman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. The American journal of medicine 1997;103(2):106-13. (In eng). DOI: 10.1016/s0002-9343(97)80021-6.

017. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1995;20(5):1346-53. (In eng). DOI: 10.1093/clinids/20.5.1346.

018. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2011;24(12):1170-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01321.x.

019. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;46(6):840-6. (In eng). DOI: 10.1086/528718.

020. 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. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008;8(5):975-83. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x.

021. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. Transplantation 2012;93(1):61-8. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e318238dab3.

022. Zamora MR. Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2002;21(8):841-9. (In eng). DOI: 10.1016/s1053-2498(02)00435-7.

023. Potena L, Valantine HA. Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients. Current opinion in infectious diseases 2007;20(4):425-31. (In eng). DOI: 10.1097/QCO.0b013e328259c33b.

024. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2004;23(5 Suppl):S187-93. (In eng). DOI: 10.1016/j.healun.2004.03.009.

025. Beam E, Lesnick T, Kremers W, Kennedy CC, Razonable RR. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. Clinical transplantation 2016;30(3):270-8. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.12686.

026. Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, et al. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation. Clinical transplantation 2010;24(3):341-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01076.x.

027. Liu PY, Cheng SB, Lin CC, et al. Cytomegalovirus disease after liver transplantation: a nationwide population-based study. Transplantation proceedings 2014;46(3):832-4. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.12.009.

028. Portela D, Patel R, Larson-Keller JJ, et al. OKT3 treatment for allograft rejection is a risk factor for cytomegalovirus disease in liver transplantation. The Journal of infectious diseases 1995;171(4):1014-8. (In eng). DOI: 10.1093/infdis/171.4.1014.

029. 29. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al. Extended valganciclovir prophylaxis

to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine 2010;152(12):761-9. (In eng). DOI: 10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00003.

030. Beam E, Germer JJ, Lahr B, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid of immunocompromised patients with CMV pneumonia. Clinical transplantation 2018;32(1) (In eng). DOI: 10.1111/ctr.13149.

031. Knoll BM, Hammond SP, Koo S, et al. Infections following facial composite tissue allotransplantation--single center experience and review of the literature. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2013;13(3):770-9. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.12013.

032. Razonable RR, Amer H, Mardini S. Application of a New Paradigm for Cytomegalovirus Disease Prevention in Mayo Clinic's First Face Transplant. Mayo Clinic proceedings 2019;94(1):166-170. (In eng). DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.017.

033. Alhefzi M, Aycart MA, Bueno EM, et al. Guillain-Barré syndrome associated with resistant cytomegalovirus infection after face transplantation. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2016;18(2):288-92. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12516.

034. Ambrose T, Sharkey LM, Louis-Auguste J, et al. Cytomegalovirus Infection and Rates of Antiviral Resistance Following Intestinal and Multivisceral Transplantation. Transplantation proceedings 2016;48(2):492-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.09.070.

035. Nagai S, Mangus RS, Anderson E, et al. Cytomegalovirus Infection After Intestinal/Multivisceral Transplantation: A Single-Center Experience With 210 Cases. Transplantation 2016;100(2):451-60. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000000832.

036. Timpone JG, Yimen M, Cox S, et al. Resistant cytomegalovirus in intestinal and multivisceral transplant recipients. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2016;18(2):202-9. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12507.

037. Fernández-Ruiz M, Giménez E, Vinuesa V, et al. Regular monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in intermediate-risk kidney transplant recipients: predictive value of the immediate post-transplant assessment. Clinical Microbiology and Infection 2019;25(3):381. e1-381. e10.

038. Lui SL, Halloran PF. Mycophenolate mofetil in kidney transplantation. Current opinion in nephrology and hypertension 1996;5(6):508-13. (In eng). DOI: 10.1097/00041552-199611000-00009.

039. Gala-Lopez BL, Senior PA, Koh A, et al. Late cytomegalovirus transmission and impact of T-depletion in clinical islet transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2011;11(12):2708-14. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03724.x.

040. 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. The Journal of infectious diseases 2001;184(11):1461-4. (In eng). DOI: 10.1086/324516.

041. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snydman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2021;23(2):e13483. (In eng). DOI: 10.1111/tid.13483.

042. Brennan DC, Legendre C, Patel D, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant

Surgeons 2011;11(11):2453-62. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03674.x.
043. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Use of Everolimus-based Immunosuppression to Decrease Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation 2016;14(4):361-6. (In eng). DOI: 10.6002/ect.2015.0292.
044. Pascual J, Royuela A, Fernández AM, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2016;18(6):819-831. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12601.
045. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation 2018;102(6):900-931. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000002191.
046. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Clinical microbiology reviews 2013;26(4):703-27. (In eng). DOI: 10.1128/cmr.00015-13.
047. Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013;56(3):367-73. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cis900.
048. 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(9):1305-11. (In eng). DOI: 10.1097/00007890-199911150-00015.
049. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Griffiths PD. Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and -experienced immunocompromised hosts. The Journal of infectious diseases 2002;185(12):1723-8. (In eng). DOI: 10.1086/340653.
050. 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 (London, England) 2000;355(9220):2032-6. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02350-3.
051. Lisboa LF, Asberg A, Kumar D, et al. The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response. Transplantation 2011;91(2):231-6. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ff8719.
052. Razonable RR, Brown RA, Wilson J, et al. The clinical use of various blood compartments for cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in transplant recipients with CMV disease. Transplantation 2002;73(6):968-73. (In eng). DOI: 10.1097/00007890-200203270-00025.
053. Dioverti MV, Lahr BD, Germer JJ, Yao JD, Gartner ML, Razonable RR. Comparison of Standardized Cytomegalovirus (CMV) Viral Load Thresholds in Whole Blood and Plasma of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with CMV Infection and Disease. Open forum infectious diseases 2017;4(3):ofx143. (In eng). DOI: 10.1093/ofid/ofx143.
054. Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, et al. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013;56(11):1546-53. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cit096.
055. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, et al. Use of Viral Load as a Surrogate Marker in Clinical Studies of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2018;66(4):617-631. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cix793.
056. Durand CM, Marr KA, Arnold CA, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in plasma

as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013;57(11):1550-9. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cit521.

057. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2010;10(1):157-61. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02861.x.

058. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016;63(5):583-9. (In eng). DOI: 10.1093/cid/ciw370.

059. Caliendo AM, St George K, Kao SY, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. Journal of clinical microbiology 2000;38(6):2122-7. (In eng). DOI: 10.1128/jcm.38.6.2122-2127.2000.

060. Pang XL, Chui L, Fenton J, LeBlanc B, Preiksaitis JK. Comparison of LightCycler-based PCR, COBAS amplicor CMV monitor, and pp65 antigenemia assays for quantitative measurement of cytomegalovirus viral load in peripheral blood specimens from patients after solid organ transplantation. Journal of clinical microbiology 2003;41(7):3167-74. (In eng). DOI: 10.1128/jcm.41.7.3167-3174.2003.

061. Burton CE, Sester M, Robinson JL, Eurich DT, Preiksaitis JK, Urschel S. Assigning Cytomegalovirus Status in Children Awaiting Organ Transplant: Viral Shedding, CMV-Specific T Cells, and CD27-CD28-CD4+ T Cells. The Journal of infectious diseases 2018;218(8):1205-1209. (In eng). DOI: 10.1093/infdis/jiy309.

062. Burton CE, Dragan T, Mabilangan CA, et al. Assignment of cytomegalovirus infection status in infants awaiting solid organ transplant: Viral detection methods as adjuncts to serology. Pediatric transplantation 2018;22(5):e13229. (In eng). DOI: 10.1111/petr.13229.

063. Chou S. Foscarnet resistance mutations mapping to atypical domains of the cytomegalovirus DNA polymerase gene. Antiviral research 2017;138:57-60. (In eng). DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.12.003.

064. Razonable RR. Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations. Current opinion in organ transplantation 2018;23(4):388-394. (In eng). DOI: 10.1097/mot.0000000000000541.

065. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, et al. Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R- transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2005;5(5):1065-70. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00797.x.

066. Ferreira VH, Kumar D, Humar A. Deep profiling of the CD8+ T-cell compartment identifies activated cell subsets and multifunctional responses associated with control of cytomegalovirus viremia. Transplantation 2019;103(3):613-621.

067. Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An Interventional Study Using Cell-Mediated Immunity to Personalize Therapy for Cytomegalovirus Infection After Transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2017;17(9):2468-2473. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.14347.

068. Manuel O, Husain S, Kumar D, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America

2013;56(6):817-24. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cis993.

069. Meesing A, Razonable RR. Absolute Lymphocyte Count Thresholds: A Simple, Readily Available Tool to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Open forum infectious diseases 2018;5(10):ofy230. (In eng). DOI: 10.1093/ofid/ofy230.

070. Banas B, Steubl D, Renders L, et al. Clinical validation of a novel enzyme-linked immunosorbent spot assay-based in vitro diagnostic assay to monitor cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in kidney transplant recipients: a multicenter, longitudinal, prospective, observational study. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2018;31(4):436-450. (In eng). DOI: 10.1111/tri.13110.

071. Chanouzas D, Small A, Borrows R, Ball S. Assessment of the T-SPOT.CMV interferon-γ release assay in renal transplant recipients: A single center cohort study. PloS one 2018;13(3):e0193968. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0193968.

072. Mihm J, Leyking S, Dirks J, et al. Immune-based guidance of foscarnet treatment duration in a transplant recipient with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2016;82:5-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.013.

073. Sester M, Sester U, Gärtner B, et al. Levels of virus-specific CD4 T cells correlate with cytomegalovirus control and predict virus-induced disease after renal transplantation. Transplantation 2001;71(9):1287-94. (In eng). DOI: 10.1097/00007890-200105150-00018.

074. Meesing A, Abraham RS, Razonable RR. Clinical correlation of cytomegalovirus infection with CMV-specific CD8+ T-cell immune competence score and lymphocyte subsets in solid organ transplant recipients. Transplantation 2019;103(4):832-838.

075. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2006;6(9):2134-43. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01413.x.

076. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008;8(1):69-77. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02031.x.

077. Jerry Teng CL, Wang PN, Chen YC, Ko BS. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. J Microbiol Immunol Infect 2021;54(3):341-348. (In eng). DOI: 10.1016/j.jmii.2021.01.001.

078. Levitsky J, Singh N, Wagener MM, Stosor V, Abecassis M, Ison MG. A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008;8(1):158-61. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02026.x.

079. Tu PT, Shu KH, Cheng CH, et al. Universal valganciclovir prophylaxis significantly reduces episodes of first-year cytomegalovirus disease and biopsy-proven acute rejection in kidney transplant recipients. Transplantation proceedings 2014;46(2):574-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.115.

080. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Kim JK, Kim MJ, Song JH. Effect of Low-Dose Vs Standard-Dose Valganciclovir in the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplantation Recipients: A Systemic Review and Meta-Analysis. Transplantation proceedings 2018;50(8):2473-2478. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.023.

081. Humar A, Kumar D, Preiksaitis J, et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2005;5(6):1462-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00866.x.
082. Zamora MR, Nicolls MR, Hodges TN, et al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2004;4(10):1635-42. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00571.x.
083. Finlen Copeland CA, Davis WA, Snyder LD, et al. Long-term efficacy and safety of 12 months of valganciclovir prophylaxis compared with 3 months after lung transplantation: a single-center, long-term follow-up analysis from a randomized, controlled cytomegalovirus prevention trial. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2011;30(9):990-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.healun.2011.02.017.
084. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. The New England journal of medicine 2017;377(25):2433-2444. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1706640.
085. Limaye AP, Budde K, Humar A, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. Jama 2023;330(1):33-42. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2023.9106.
086. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2012;12(11):3021-30. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04231.x.
087. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022;75(4):690-701. (In eng). DOI: 10.1093/cid/ciab988.
088. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. The New England journal of medicine 2013;369(13):1227-36. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1303688.
089. Snydman DR, Werner BG, Dougherty NN, et al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of internal medicine 1993;119(10):984-91. (In eng). DOI: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00004.
090. Snydman DR, Falagas ME, Avery R, et al. Use of combination cytomegalovirus immune globulin plus ganciclovir for prophylaxis in CMV-seronegative liver transplant recipients of a CMV-seropositive donor organ: a multicenter, open-label study. Transplantation proceedings 2001;33(4):2571-5. (In eng). DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02101-7.
091. 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. Clinical transplantation 2008;22(1):89-97. (In eng). DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00750.x.
092. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GF, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007(2).
093. Boillat Blanco N, Pascual M, Venetz JP, Nseir G, Meylan PR, Manuel O. Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. Transplantation 2011;91(2):251-5. (In eng). DOI:

10.1097/TP.0b013e318200b9f0.
094. Lisboa LF, Preiksaitis JK, Humar A, Kumar D. Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant recipients. Transplantation 2011;92(9):1063-8. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e31822fa4b7.
095. van der Beek MT, Berger SP, Vossen AC, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. Transplantation 2010;89(3):320-6. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e3181bc0301.
096. Wiita AP, Roubinian N, Khan Y, et al. Cytomegalovirus disease and infection in lung transplant recipients in the setting of planned indefinite valganciclovir prophylaxis. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2012;14(3):248-58. (In eng). DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00723.x.
097. La Rosa C, Limaye AP, Krishnan A, Blumstein G, Longmate J, Diamond DJ. Primary response against cytomegalovirus during antiviral prophylaxis with valganciclovir, in solid organ transplant recipients. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2011;24(9):920-31. (In eng). DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01285.x.
098. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snydman DR. Absolute Lymphocyte Count: A Predictor of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2018;67(9):1395-1402. (In eng). DOI: 10.1093/cid/ciy295.
099. Atabani SF, Smith C, Atkinson C, et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2012;12(9):2457-64. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04087.x.
100. Mattes FM, Hainsworth EG, Hassan-Walker AF, et al. Kinetics of cytomegalovirus load decrease in solid-organ transplant recipients after preemptive therapy with valganciclovir. The Journal of infectious diseases 2005;191(1):89-92. (In eng). DOI: 10.1086/425905.
101. Dioverti MV, Lahr B, Razonable RR. Treatment of cytomegalovirus infection and disease pre- and post-quantitative nucleic acid test standardization: does use of a more sensitive assay lead to longer treatment duration? Clinical transplantation 2016;30(2):154-60. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.12671.
102. Lisboa LF, Kumar D, Wilson LE, Humar A. Clinical utility of cytomegalovirus cell-mediated immunity in transplant recipients with cytomegalovirus viremia. Transplantation 2012;93(2):195-200. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e31823c1cd4.
103. 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. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007;7(9):2106-13. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01910.x.
104. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, et al. Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(3) (In eng). DOI: 10.1128/aac.01855-18.
105. 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. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2009;9(5):1205-13. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x.
106. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus

Infection. Transplantation 2016;100(10):e74-80. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000001418.

107. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. Lancet (London, England) 2000;356(9230):645-9. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02607-6.
108. 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. The Journal of infectious diseases 2002;186(6):829-33. (In eng). DOI: 10.1086/342601.
109. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. The Journal of infectious diseases 2000;181(2):717-20. (In eng). DOI: 10.1086/315242.
110. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. Clinical Infectious Diseases 2019;68(8):1420-1426.
111. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. The Journal of infectious diseases 2002;185(1):20-7. (In eng). DOI: 10.1086/338143.
112. Young PG, Rubin J, Angarone M, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2016;18(3):390-5. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12537.
113. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. Clinical microbiology reviews 2010;23(4):689-712. (In eng). DOI: 10.1128/cmr.00009-10.
114. Hakki M, Chou S. The biology of cytomegalovirus drug resistance. Current opinion in infectious diseases 2011;24(6):605-11. (In eng). DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834cfb58.
115. Boivin G, Goyette N, Farhan M, Ives J, Elston R. Incidence of cytomegalovirus UL97 and UL54 amino acid substitutions detected after 100 or 200 days of valganciclovir prophylaxis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2012;53(3):208-13. (In eng). DOI: 10.1016/j.jcv.2011.12.019.
116. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. The Journal of infectious diseases 2004;189(9):1615-8. (In eng). DOI: 10.1086/382753.
117. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. Transplantation 2011;92(2):217-23. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e31821fad25.
118. Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2002;21(12):1274-82. (In eng). DOI: 10.1016/s1053-2498(02)00463-1.
119. Chou S, Lurain NS, Thompson KD, Miner RC, Drew WL. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. The Journal of infectious diseases 2003;188(1):32-9. (In eng). DOI: 10.1086/375743.
120. Chou S, Ercolani RJ, Vanarsdall AL. Differentiated Levels of Ganciclovir Resistance Conferred by Mutations at Codons 591 to 603 of the Cytomegalovirus UL97 Kinase Gene. Journal of clinical microbiology 2017;55(7):2098-2104. (In eng). DOI: 10.1128/jcm.00391-17.
121. Cherrier L, Nasar A, Goodlet KJ, Nailor MD, Tokman S, Chou S. Emergence of

letermovir resistance in a lung transplant recipient with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2018;18(12):3060-3064. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.15135.

122. Chou S, Satterwhite LE, Ercolani RJ. New locus of drug resistance in the human cytomegalovirus UL56 gene revealed by in vitro exposure to letermovir and ganciclovir. Antimicrobial agents and chemotherapy 2018;62(9):e00922-18.
123. Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. Infect Dis Ther 2023;12(2):333-342. (In eng). DOI: 10.1007/s40121-022-00746-1.
124. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. Clinical transplantation 2008;22(2):162-70. (In eng). DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00761.x.
125. Klintmalm G, Lönnqvist B, Oberg B, et al. Intravenous foscarnet for the treatment of severe cytomegalovirus infection in allograft recipients. Scandinavian journal of infectious diseases 1985;17(2):157-63. (In eng). DOI: 10.3109/inf.1985.17.issue-2.06.
126. Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. Mayo Clinic proceedings 2011;86(10):1009-26. (In eng). DOI: 10.4065/mcp.2011.0309.
127. Barten MJ, Baldanti F, Staus A, Hüber CM, Glynou K, Zuckermann A. Effectiveness of Prophylactic Human Cytomegalovirus Hyperimmunoglobulin in Preventing Cytomegalovirus Infection following Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Life (Basel) 2022;12(3) (In eng). DOI: 10.3390/life12030361.
128. Isada CM, Yen-Lieberman B, Lurain NS, et al. Clinical characteristics of 13 solid organ transplant recipients with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2002;4(4):189-94. (In eng). DOI: 10.1034/j.1399-3062.2002.t01-1-02008.x.
129. Grossi PA, Kamar N, Saliba F, et al. Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Pre-COVID-19 Survey From the Working Group of the European Society for Organ Transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2022;35:10332. (In eng). DOI: 10.3389/ti.2022.10332.
130. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. Transplantation 2010;90(4):419-26. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e94106.
131. Wolf DG, Shimoni A, Resnick IB, et al. Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation. Antiviral research 2011;90(3):183-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.03.184.
132. Rittà M, Costa C, Solidoro P, et al. Everolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplant recipients: impact on CMV infection. Antiviral research 2015;113:19-26. (In eng). DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.10.016.
133. Nashan B. Induction therapy and mTOR inhibition: minimizing calcineurin inhibitor exposure in de novo renal transplant patients. Clinical transplantation 2013;27 Suppl 25:16-29. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.12156.
134. van der Heiden P, Marijt E, Falkenburg F, Jedema I. Control of Cytomegalovirus Viremia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review on CMV-Specific T Cell Reconstitution. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2018;24(9):1776-1782. (In eng). DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.028.
135. Withers B, Blyth E, Clancy LE, et al. Long-term control of recurrent or refractory viral infections after allogeneic HSCT with third-party virus-specific T cells. Blood advances 2017;1(24):2193-2205. (In eng). DOI: 10.1182/

bloodadvances.2017010223.
136. Holmes-Liew CL, Holmes M, Beagley L, et al. Adoptive T-cell immunotherapy for ganciclovir-resistant CMV disease after lung transplantation. Clinical & translational immunology 2015;4(3):e35. (In eng). DOI: 10.1038/cti.2015.5.
137. Macesic N, Langsford D, Nicholls K, et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2015;15(3):827-32. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.13023.
138. Smith C, Beagley L, Rehan S, et al. Autologous adoptive T-cell therapy for recurrent or drug-resistant cytomegalovirus complications in solid organ transplant recipients: a single-arm open-label phase I clinical trial. Clinical Infectious Diseases 2019;68(4):632-640.
139. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, Gallichio M, Gruber SA, Lempert N. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 1995;130(11):1217-21; discussion 1221-2. (In eng). DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430110075014.
140. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. Annals of internal medicine 1995;123(1):18-26. (In eng). DOI: 10.7326/0003-4819-123-1-199507010-00002.
141. Heddle NM, Boeckh M, Grossman B, et al. AABB Committee Report: reducing transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. Transfusion 2016;56(6 Pt 2):1581-7. (In eng). DOI: 10.1111/trf.13503.
142. Sullivan T, Brodginski A, Patel G, Huprikar S. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients. Transplantation 2015;99(4):855-9. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000000386.
143. Gardiner BJ, Chow JK, Price LL, Nierenberg NE, Kent DM, Snydman DR. Role of Secondary Prophylaxis With Valganciclovir in the Prevention of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2017;65(12):2000-2007. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cix696.
144. Natori Y, Humar A, Husain S, et al. Recurrence of CMV Infection and the Effect of Prolonged Antivirals in Organ Transplant Recipients. Transplantation 2017;101(6):1449-1454. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000001338.
145. Nafar M, Roshan A, Pour-Reza-Gholi F, et al. Prevalence and risk factors of recurrent cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. Iranian journal of kidney diseases 2014;8(3):231-5. (In eng).
146. Razonable RR, Brown RA, Espy MJ, et al. Comparative quantitation of cytomegalovirus (CMV) DNA in solid organ transplant recipients with CMV infection by using two high-throughput automated systems. Journal of clinical microbiology 2001;39(12):4472-6. (In eng). DOI: 10.1128/jcm.39.12.4472-4476.2001.
147. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. PloS one 2014;9(2):e98819. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0098819.
148. Ong DS, Klein Klouwenberg PM, Verduyn Lunel FM, et al. Cytomegalovirus seroprevalence as a risk factor for poor outcome in acute respiratory distress syndrome*. Critical care medicine 2015;43(2):394-400. (In eng). DOI: 10.1097/ccm.0000000000000712.
149. Ong DSY, Spitoni C, Klein Klouwenberg PMC, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive care medicine 2016;42(3):333-341. (In eng). DOI: 10.1007/s00134-015-4071-z.
150. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical

Trial. Jama 2017;318(8):731-740. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2017.10569.
151. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine 2017;177(6):774-783. (In eng). DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0895.
152. Sester U, Presser D, Dirks J, Gärtner BC, Köhler H, Sester M. PD-1 expression and IL-2 loss of cytomegalovirus- specific T cells correlates with viremia and reversible functional anergy. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008;8(7):1486-97. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02279.x.
153. Nebbia G, Mattes FM, Smith C, et al. Polyfunctional cytomegalovirus-specific CD4+ and pp65 CD8+ T cells protect against high-level replication after liver transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008;8(12):2590-9. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02425.x.
154. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2012;94(12):1208-17. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e3182708e56.
155. Su L, Tam N, Deng R, Chen P, Li H, Wu L. Everolimus-based calcineurin-inhibitor sparing regimens for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. International urology and nephrology 2014;46(10):2035-44. (In eng). DOI: 10.1007/s11255-014-0783-1.
156. Radtke J, Dietze N, Spetzler VN, et al. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2016;18(1):79-88. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12494.
157. Cervera C, Cofan F, Hernandez C, et al. Effect of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving polyclonal antilymphocyte globulins: a propensity score-matching analysis. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2016;29(11):1216-1225. (In eng). DOI: 10.1111/tri.12848.
158. Kobashigawa J, Ross H, Bara C, et al. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2013;15(2):150-62. (In eng). DOI: 10.1111/tid.12007.
159. Díaz Molina B, Velasco Alonso E, Lambert Rodríguez JL, et al. Effect of early conversion to everolimus together with prophylaxis with valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. Transplantation proceedings 2015;47(1):130-1. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.11.026.
160. Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, et al. Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2015;68:37-42. (In eng). DOI: 10.1016/j.jcv.2015.04.017.
161. Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, et al. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2013;32(7):701-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.healun.2013.04.010.
162. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2016;16(11):3171-3180. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.13835.

163. Höcker B, Zencke S, Pape L, et al. Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2016;16(3):921-9. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.13649.
164. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2015;15(10):2655-64. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.13327.
165. Jorgenson MR, Kleiboeker H, Garg N, et al. Letermovir conversion after valganciclovir treatment in cytomegalovirus high-risk abdominal solid organ transplant recipients may promote development of cytomegalovirus-specific cell mediated immunity. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2022;24(1):e13766. (In eng). DOI: 10.1111/tid.13766.
166. Schinas G, Moustaka V, Polyzou E, Almyroudi MP, Dimopoulos G, Akinosoglou K. Targeting CMV Reactivation to Optimize Care for Critically Ill COVID-19 Patients: A Review on the Therapeutic Potential of Antiviral Treatment. Viruses 2023;15(5) (In eng). DOI: 10.3390/v15051165.
167. Gatto I, Biagioni E, Coloretti I, et al. Cytomegalovirus blood reactivation in COVID-19 critically ill patients: risk factors and impact on mortality. Intensive care medicine 2022;48(6):706-713. (In eng). DOI: 10.1007/s00134-022-06716-y.
168. Shaikh AS, Shaim H, Caravedo MA, Ong KM, Reynoso D. A new viral coinfection: SARS-CoV-2 pneumonia and cytomegalovirus pneumonitis in a renal transplant recipient. Covid 2021;1(1):115-119.
169. Swist J, Krotofil M, Mazanowska O, Krajewska M, Kamińska D. Are CMV and SARS-CoV-2 Infections Mutual Risk Factors in Kidney Transplant Recipients? Transplantology 2022;3(1):103-108.
170. 行政院衛生福利部疾病管制署. 新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）感染臨床處置指引第二十二版: 行政院衛生福利部疾病管制署 2022.
171. Transplantation ASo. AST Statement on Oral Antiviral Therapy for COVID-19 for Organ Transplant Recipients. (https://www.myast.org/sites/default/files/AST%20Statement%20on%20Oral%20Antiviral%20Therapy%20for%20COVID%20Jan%204%20%282%29.pdf).
172. Liverpool Uo. Covid-19 drug interaction checker. (https://www.covid19-druginteractions.org/checker).

台灣腎臟移植病人巨細胞病毒感染預防與處置共識. CMV Management Consensus in Kidney Transplant Patients in Taiwan / 陳呈旭 總編輯-- 初版. -- 臺北市 : 臻呈文化行銷有限公司, 2023.11

ISBN 978-986-99108-8-0 (平裝)
1. 器官移植
416.17

台灣腎臟移植病人巨細胞病毒感染預防與處置共識

CMV Management Consensus in Kidney Transplant Patients in Taiwan

發行單位：台灣移植醫學學會
地址：100台北市中正區常德街一號台大景福館 器官移植辦公室
電話：0963-080558
網址：www.transplant.org.tw

共同發行單位：台灣腎臟醫學會
地址：100台灣中正區青島西路11號4樓之一
電話：02-2331-0878
網址：www.tsn.org.tw

發行人：吳麥斯
總編輯：陳呈旭
執行編輯：鍾牧圻
編輯委員：王敘涵、田亞中、江仰仁、余家政、吳明儒、吳美儀、李志元、高建璋、張勝勛、許智揚、陳彥達、陳登偉 (依姓氏筆畫排列)

出版社：臻呈文化行銷有限公司
地址：106082 台北市大安區忠孝東路三段249 號之一10 樓
電話：02-2778-7711
傳真：02-2778-7755
網址： www.crossroad.com.tw
出版日期：西元 2023年 11月 初版

發行單位：台灣移植醫學學會 Transplantation Society of Taiwan
台灣腎臟醫學會 Taiwan Society of Nephrology

贊助發行：MSD 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

出版社：CROSSROAD 臻呈文化行銷有限公司

6 928804 011142