



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante hepático

José Miguel Cisneros^{a,*} y Evaristo Varo^b

^aUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Virgen del Rocío/IBIS, Sevilla, España

^bComplejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

RESUMEN

Palabras clave:

Citomegalovirus
Trasplante hepático
Profilaxis
Tratamiento anticipado

En los receptores de trasplante hepático, las estrategias de prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) deben estratificarse según el *status* serológico. En los receptores D-/R- no se recomienda profilaxis ni tratamiento anticipado. En el resto, la profilaxis universal y el tratamiento anticipado son las estrategias más utilizadas. Frente a placebo ambas son eficaces, pero no se han comparado entre sí mediante ensayos clínicos bien diseñados. El tratamiento anticipado es la estrategia preferida en los pacientes de bajo riesgo, mientras que la profilaxis es la más utilizada en los pacientes de alto riesgo.

La enfermedad tardía por CMV es una consecuencia adversa de la profilaxis universal; su prolongación de 100 a 200 días no reduce la incidencia de enfermedad por CMV. La inmunidad celular específica frente a CMV, facilitada por el tratamiento anticipado y demorada por la profilaxis, tiene un efecto terapéutico reduciendo la replicación por CMV. Valganciclovir es el fármaco de elección en sendas estrategias, pero las dosis y la duración son distintas en cada una de ellas. Si se elige el tratamiento anticipado es necesario monitorizar la viremia durante los 4 primeros meses. Para ello, la PCR cuantitativa es la técnica diagnóstica de elección. A falta de datos concluyentes, la elección de una u otra estrategia en estos pacientes debe individualizarse en cada centro y en cada paciente, en función de los recursos disponibles y de la facilidad para el seguimiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prophylaxis of cytomegalovirus infection in liver transplantation

ABSTRACT

Keywords:

Cytomegalovirus
Liver transplant
Prophylaxis
Preemptive therapy

CMV prevention strategies in liver transplant recipients should be stratified according to serological status. In donor (D)-/recipient (R)- combinations, no prophylaxis or preemptive therapy is recommended. In the remaining combinations, the most widely used strategies are universal prophylaxis and preemptive therapy. Both strategies are effective compared with placebo but have not been compared with each other in well-designed clinical trials. Preemptive therapy is the preferred strategy in low-risk patients while prophylaxis is the most widely used option in those at high-risk. Delayed CMV disease is an adverse consequence of universal prophylaxis. Prolongation of prophylaxis from 100 to 200 days does not reduce the incidence of CMV disease. CMV-specific cell mediated immunity, facilitated by preemptive therapy and delayed by prophylaxis, has a therapeutic effect by reducing CMV replication. The drug of choice in both strategies is valganciclovir but the duration and dose differ. When preemptive therapy is used, viremia monitoring is required for the first 4 months. The technique of choice is quantitative polymerase chain reaction. Given the lack of conclusive data, the choice of one or other strategy in these patients should be individualized in each patient and center according to the available resources and possibilities of follow-up.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcisnerosh@gmail.com (J.M. Cisneros).

Introducción

La profilaxis universal y el tratamiento anticipado son las estrategias más utilizadas en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en los receptores de trasplante hepático. En una encuesta realizada en 58 hospitales de Estados Unidos y Canadá, la estrategia más empleada fue la profilaxis durante los 3 primeros meses postrasplante, sólo en un reducido número de centros se utilizó el tratamiento anticipado guiado por técnicas de PCR, y valganciclovir fue el fármaco más utilizado en ambas estrategias¹.

La profilaxis y el tratamiento anticipado, comparados con placebo, son eficaces en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) según varios metaanálisis que incluyen, entre otros tipos, el trasplante hepático²⁻⁴.

Pero la profilaxis y el tratamiento anticipado no se han comparado entre sí mediante ensayos clínicos bien diseñados en ningún tipo de trasplante. Por ello continúan sin respuesta las siguientes preguntas: ¿en los receptores de trasplante hepático son equivalentes en eficacia y en seguridad la profilaxis y el tratamiento anticipado? o ¿es una de ellas superior?, ¿y en el subgrupo de pacientes de alto riesgo D+/R-?, ¿cuál es el fármaco de elección? y, finalmente, ¿cuál es la técnica diagnóstica para guiar el tratamiento anticipado? y ¿cuál es el *cutoff* para iniciarlo?

La información clínica disponible está basada en estudios comparativos con series históricas o con controles contemporáneos, en series clínicas limitadas, en metaanálisis de estos estudios y en recomendaciones de expertos. De este heterogéneo puzle intentaremos extraer las recomendaciones más apropiadas.

Profilaxis

En los receptores de trasplante hepático, la profilaxis universal con diversos fármacos es eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV, como muestran los siguientes ensayos aleatorizados. En un ensayo aleatorizado y doble ciego con 55 receptores de trasplante hepático, la profilaxis con aciclovir oral (800 mg/6 h) durante 28 días comparado con placebo reduce la frecuencia de enfermedad por CMV (el 25 frente al 52%; $p = 0,05$)⁵.

En el gran ensayo aleatorizado de Gane et al⁶, con 304 receptores de trasplante hepático, 46 de ellos de alto riesgo (15%), la profilaxis con ganciclovir oral (1 g/8 h) durante 90 días comparada con placebo redujo la frecuencia de enfermedad por CMV durante los 6 primeros meses postrasplante (el 5 frente al 19%), y también en los receptores de alto riesgo (el 15 frente al 44%).

En otro ensayo aleatorizado, con 64 receptores de trasplante hepático de alto riesgo, D+/R-, la profilaxis con ganciclovir oral (1 g/8 h) fue tan eficaz como con ganciclovir intravenoso (i.v.) (6 mg/kg/día, 5 días a la semana hasta el día +100); la frecuencia de enfermedad por CMV fue del 9 frente al 12,5%, respectivamente⁷. En 219 receptores de trasplante hepático seropositivos para CMV, ganciclovir oral (1 g/8 h) fue más eficaz que aciclovir (800 mg/6 h) durante los primeros 100 días postrasplante en reducir la enfermedad por CMV (el 1 frente al 7%)⁸.

La incidencia de enfermedad por CMV en receptores de trasplante hepático de alto riesgo D+/R- que reciben profilaxis con valganciclovir durante 100 días es del 9% (2 de 23)⁹.

Paya et al¹⁰ han comparado la eficacia y seguridad de valganciclovir (900 mg/día $\times$ 100 días) con ganciclovir oral (1 g/8 h $\times$ 100 días) en un estudio aleatorizado y doble ciego en 364 receptores de TOS de alto riesgo (D+/R-), de ellos 177 receptores de trasplante hepático, que representan el grupo de pacientes más numeroso del estudio (48%). En los receptores de trasplante hepático, los resultados fueron desfavorables para valganciclovir por mayor frecuencia de enfermedad por CMV (el 19 frente al 12% en los primeros 6 meses) y de neutropenia (el 8 frente al 3%). Resultados similares se han descrito en un estudio retrospectivo que compara valganciclovir (900 mg/día) con ganciclovir oral (1 g/8 h) o i.v. (6 mg/kg/día) en 66 receptores de

trasplante hepático de alto riesgo (D+/R-). La enfermedad por CMV fue 4 veces más frecuente en el grupo que recibió valganciclovir (22%) que en el que recibió ganciclovir oral (6%) o i.v. (4,5%)¹¹. Un metaanálisis reciente que evaluó la eficacia de valganciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de TOS llegó a la conclusión de que éste no es más eficaz que el tratamiento estándar, y que tiene mayor riesgo de neutropenia, de enfermedad tardía y de enfermedad invasiva por CMV, y además es más caro, por lo que no lo recomiendan como primera línea para la profilaxis o el tratamiento anticipado en estos pacientes¹².

La ficha técnica de la Food and Drug Administration para valganciclovir, revisada en septiembre de 2009, recoge en las indicaciones la prevención de la enfermedad por CMV en receptores adultos de trasplante renal, cardíaco, pancreático y en receptores pediátricos de trasplante renal y cardíaco, y en las limitaciones de uso indica específicamente que valganciclovir no está indicado en pacientes adultos o pediátricos con trasplante hepático¹³. En la ficha técnica del fármaco aprobada por la Agencia Española de Medicamentos, la indicación establecida es la siguiente: está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos al CMV. No se menciona los resultados adversos del trasplante hepático. A pesar de estos datos, el uso de valganciclovir es obligado desde la retirada del mercado de ganciclovir oral.

La enfermedad tardía por CMV es una consecuencia adversa de la profilaxis universal. Se caracteriza por el desarrollo de enfermedad tras la finalización de la profilaxis, por lo tanto, más allá del período de riesgo tradicional de los 3 primeros meses. La frecuencia estimada de ésta varía entre el 12 y el 30%, dependiendo de los criterios diagnósticos¹⁰. El principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tardía son los receptores de alto riesgo (D+/R-)¹⁴. Este dato ha sido refrendado en otro estudio realizado en 437 receptores de trasplante hepático que recibieron profilaxis con ganciclovir oral (50%), valganciclovir (35%) y aciclovir (15%) durante 90 días. La incidencia de enfermedad tardía global fue del 8,5% y en los receptores D+/R- del 29%. En este estudio, la enfermedad tardía fue un factor independiente de mal pronóstico¹⁵.

La prolongación de la duración de la profilaxis se ha ensayado como medida para reducir la enfermedad tardía en receptores de trasplante pulmonar y renal de alto riesgo sin aportar beneficios consistentes¹⁶⁻¹⁸.

Respecto a la prevención en niños, un estudio aleatorizado en 21 receptores de trasplante hepático pediátrico comparó la eficacia de la profilaxis con ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h primer día seguido de 5 mg/kg/día $\times$ 30 días) con el tratamiento anticipado con ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h) guiado por PCR (*cutoff* = 100.000 copias/ml). En el análisis interino de resultados se comprobó que la incidencia de enfermedad fue nula en ambos grupos de pacientes, pero que el número de días de tratamiento fue superior en el grupo de profilaxis (30 frente a 18; $p < 0,05$), por lo que decidieron suspender el ensayo y continuar sólo con tratamiento anticipado¹⁹.

La dosis de 900 mg/día valganciclovir es la aprobada para la profilaxis y se asocia con una frecuencia de leucopenia del 10-40%. Un metaanálisis reciente de 20 estudios sugiere que la dosis de 450 mg/día de valganciclovir es más segura y eficaz en la profilaxis que la de 900 mg/día. La dosis de 900 mg/día se asocia con un riesgo 3 veces superior de leucopenia y de rechazo, comparada con la de 450 mg/día²⁰.

Tratamiento anticipado

En los receptores de trasplante hepático, el tratamiento anticipado con varios fármacos es eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV, como muestran los siguientes estudios. Un metaanálisis sobre la eficacia del tratamiento anticipado que incluye 10 ensayos aleatorizados con 476 pacientes, 4 de ellos de trasplante hepático, concluye que el tratamiento anticipado es efectivo comparado con placebo o con la no prevención²¹.

En un estudio en 69 receptores de trasplante hepático, el tratamiento anticipado con ganciclovir oral (1 g/8 h durante 8 semanas) guiado por PCR y comparado con placebo redujo la frecuencia de enfermedad por CMV globalmente (el 12 frente al 3%; $p < 0,05$) y también en los receptores de alto riesgo D+/R- (el 36 frente al 0%; $p < 0,05$)²². Singh et al²³, en 72 receptores de trasplante hepático, comparan la eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir oral (2 g/8 h $\times$ 2 semanas seguido de 1 g/8 h $\times$ 4 semanas) frente a ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h $\times$ 7 días) en los 22 pacientes con antigenemia positiva. La incidencia de enfermedad fue similar en el grupo que recibió ganciclovir oral frente a i.v. (el 0 frente al 11%; $p = ns$) y nula en los 50 pacientes con antigenemias negativas. Los mismos autores han evaluado la eficacia de valganciclovir (900 mg/12 h) en el tratamiento anticipado en 36 receptores de trasplante hepático de alto riesgo, utilizando como guía la antigenemia en una primera fase ($cutoff \geq 1$ célula por 2×10^5 leucocitos) y la PCR en la segunda (ADN ≥ 15 copias/ml), y la frecuencia de enfermedad por CMV fue nula²⁴. En el mismo centro analizan, en una cohorte de 216 receptores de trasplante hepático, la frecuencia de enfermedad por CMV, rechazo, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, recurrencia de la hepatitis C, retrasplante y supervivencia a corto y largo plazo (6 meses y 5 años), entre los que reciben tratamiento anticipado y los que no lo reciben, y no encuentran diferencias²⁵.

La enfermedad tardía por CMV, a diferencia de lo que sucede en la profilaxis, es excepcional en los pacientes que reciben tratamiento anticipado, incluidos los receptores de alto riesgo^{24,26}. Este hecho refuerza la hipótesis sobre la patogenia de ésta, según la cual en los receptores de alto riesgo la profilaxis universal al suprimir la replicación del CMV durante su administración impide el estímulo antigénico y, con ello, la adquisición de la inmunidad celular T específica frente a CMV. Por ello, al terminar la profilaxis se produce la replicación incontrolada de CMV y el desarrollo de la enfermedad tardía. Por el contrario, el tratamiento anticipado permite un bajo nivel de replicación y con él el estímulo antigénico para el desarrollo de la inmunidad celular específica precoz, que facilita el control de la replicación del CMV, por lo que evita la enfermedad tardía. Benmarzouk-Hidalgo et al²⁶ han demostrado, por vez primera, el efecto terapéutico de la inmunidad celular específica frente a CMV, facilitada por el tratamiento anticipado. En su estudio piloto, realizado en 21 receptores de alto riesgo, 10 de ellos hepáticos, comprobaron que todos los pacientes desarrollaban replicación viral en las primeras 8 semanas postrasplante, que todos adquirirían inmunidad celular específica temprana frente a CMV (mediana 12 semanas; rango: 10-20 semanas), y que tras ésta se producían frecuentes episodios de replicación viral que se autolimitaban sin tratamiento (el 98% de las veces) y en ningún caso se desarrollaba enfermedad tardía.

En receptores de trasplante renal de alto riesgo que reciben tratamiento anticipado, la seroconversión frente a CMV en los 3 primeros meses postrasplante es más frecuente y precoz que cuando reciben tratamiento profilaxis (el 57 frente al 3%)²⁷.

La duración del tratamiento anticipado no está establecida. La mayoría de los estudios realizan tratamientos de 2 a 3 semanas que mantienen hasta que se produce la supresión de la replicación viral^{24,26}. Díaz-Pedroche et al²⁸ describen, en 24 receptores de TOS de alto riesgo, que el tratamiento anticipado con valganciclovir (900 mg/12 h) produce una reducción de la carga viral basal del 78 y el 98% a los 7 y 14 días de tratamiento, respectivamente. Es posible que en receptores seropositivos tratamientos más cortos sean igual de eficaces. En un estudio en 58 receptores de trasplante hepático seropositivos para CMV se administró tratamiento anticipado durante 7 días con buenos resultados, recidiva de la infección en el 20% de los casos y un solo caso probable de enfermedad²⁹.

Los tests diagnósticos más empleados para guiar el tratamiento anticipado son la antigenemia pp65 y varias técnicas de PCR. Está demostrado que la sensibilidad de la PCR es muy superior a la de la antigenemia³⁰. En cuanto al *cutoff*, no ha sido establecido. Para la an-

tigenemia varía entre 1 y 2 células/ 10^5 leucocitos y en la PCR la variabilidad es extraordinaria.

Comparación entre profilaxis y tratamiento anticipado

Como ya se ha comentado, no hay ensayos clínicos que comparen entre sí la profilaxis universal y el tratamiento anticipado en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de TOS, incluido el trasplante hepático, por lo que no se conoce si alguna de ellas es superior a la otra.

Un metaanálisis de 17 estudios aleatorizados antes de 2006 en receptores de trasplante renal y hepático de alto riesgo concluye que ambas estrategias comparadas con placebo reducen la frecuencia de enfermedad por CMV en un 80 y un 72%, respectivamente, y el rechazo, pero que sólo la profilaxis reduce la frecuencia de otras infecciones por bacterias y hongos (51%) así como la mortalidad (38%)². La mayoría de estos estudios son pequeños y abiertos y ninguno de ellos por separado demuestra beneficio en mortalidad, por lo que las conclusiones no son firmes. Sí que hay mayor frecuencia de leucopenia en los pacientes que reciben profilaxis comparados con los que reciben tratamiento anticipado²¹. Otro metaanálisis con 17 estudios de profilaxis y 9 de tratamiento anticipado, no encuentra diferencias en la eficacia para la prevención de la enfermedad por CMV, asumiendo que son 2 estrategias comparables porque los grupos control de ambas estrategias tienen una frecuencia similar de enfermedad por CMV (el 26% de incidencia)³.

El mejor estudio comparativo entre profilaxis y tratamiento anticipado se ha realizado en el trasplante renal³¹. En él no hay diferencias en eficacia entre ambas estrategias, tampoco en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (D+/R-), que son 16 frente a 13 en cada grupo y la frecuencia de enfermedad el 19 frente al 8% ($p = ns$), y el coste de ambas estrategias fue similar.

Consideraciones finales

En los receptores de trasplante hepático, las estrategias de prevención de la enfermedad por CMV deben estratificarse según el *status* serológico. En los receptores D-/R- no se recomienda profilaxis ni tratamiento anticipado. En los receptores R+, la profilaxis y el tratamiento anticipado son 2 estrategias apropiadas. En los receptores de alto riesgo, D+/R-, ambas estrategias son recomendables, con las siguientes consideraciones. Si se elige la profilaxis, está indicado realizar tratamiento anticipado al menos durante los 3 meses que siguen a ésta (ver más adelante en tratamiento anticipado). Si se elige la profilaxis, el fármaco de elección es valganciclovir, a la dosis de 450 mg/24 h para pacientes adultos con función renal normal, durante los 100 primeros días postrasplante. Se recomienda iniciar la profilaxis el día +10 postrasplante, y si no es posible por vía oral administrar ganciclovir i.v. a dosis de 5 mg/kg/día hasta que el paciente tolere la medicación oral. Si se elige el tratamiento anticipado se recomienda utilizar valganciclovir, a la dosis de 900 mg/12 h para pacientes adultos con función renal normal, durante 2 semanas, comprobando la supresión de la viremia. Es necesario monitorizar la viremia semanal o bisemanalmente durante los 4 primeros meses.

La frecuencia de la monitorización en función del riesgo. En los receptores de alto riesgo semanalmente, y en los de bajo riesgo cada 2 semanas.

El test de elección para la monitorización de la viremia es la PCR cuantitativa. Cada centro debe establecer la logística para la realización de la misma, y si la PCR es casera el *cutoff* propio. La antigenemia pp65 es la técnica alternativa y el *cutoff* ≥ 2 células $\times 10^5$ leucocitos.

Conflicto de intereses

J.M. Cisneros declara haber recibido un *grant* de Laboratorios Roche.
E. Varo declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Levitsky J, Singh N, Wagener MM, Stosor V, Abecassis M, Ison MG. A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:158-61.
- Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Metaanalysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143:870-80.
- Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis.* 2006;43:869-80.
- Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD003774.
- Barkholt L, Lewensohn-Fuchs I, Ericzon BG, Tydén G, Andersson J. High-dose acyclovir prophylaxis reduces cytomegalovirus disease in liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1:89-97.
- Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet.* 1997;350:1729-33.
- Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral ganciclovir versus prolonged intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in high-risk cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients with cytomegalovirus-seropositive donors. *Transplantation.* 2004;77:305-8.
- Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75:229-33.
- Montejo M, Montejo E, Gastaca M, Valdivieso A, Fernández JR, Testillano M, et al. Prophylactic therapy with valganciclovir in high-risk (cytomegalovirus D+/R-) liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2009;41:2189-91.
- Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:611-20.
- Shiley KT, Gasink LB, Barton TD, Pfeifferberger P, Olthoff KM, Blumberg EA. Increased incidence of cytomegalovirus infection in high-risk liver transplant recipients receiving valganciclovir prophylaxis versus ganciclovir prophylaxis. *Liver Transpl.* 2009;15:963-7.
- Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS One.* 2009;4:e5512.
- Disponibile en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021304s007,022257s000lbl.pdf
- Razonable RR, Rivero A, Rodríguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, 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.
- Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2006;81:1645-52.
- Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:761-9.
- Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1228-37.
- Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, 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.
- Gerna G, Lilleri D, Callegaro A, Goglio A, Cortese S, Stroppa P, et al. Prophylaxis followed by preemptive therapy versus preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 2008;86:163-6.
- Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;52:313-21.
- Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006;81:139-45.
- Paya CV, Wilson JA, Espy MJ, Sia IG, DeBernardi MJ, Smith TF, et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2002;185:854-60.
- Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus I.V. ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, controlled trial. *Transplantation.* 2000;70:717-22.
- Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Mayher D, Tickerhoof L, Akoad M, et al. Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus in cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients of cytomegalovirus-seropositive donor allografts. *Liver Transpl.* 2008;14:240-4.
- Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Gayowski T, Cacciarelli TV. Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic infections, hepatitis C virus sequelae, and mortality) in liver-transplant recipients with the use of preemptive therapy for 13 years. *Transplantation.* 2005;79:1428-34.
- Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cisneros JM, Cordero E, Martín-Peña A, Sánchez B, Martín-Gandul C, et al. Therapeutic effect of the acquisition of cytomegalovirus-specific immune response during preemptive treatment. *Transplantation.* 2011;91:927-33.
- Van der Beek MT, Berger SP, Vossen AC, Van der Blij-de Brouwer CS, Press RR, De Fijter JW, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation.* 2010;89:320-6.
- Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, San Juan R, Folgueira D, Andrés A, Delgado J, et al. Valganciclovir preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in high-risk seropositive solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006;82:30-5.
- Dahiya D, Lee CF, Chan KM, Wu TJ, Chou HS, Cheng SS, et al. A short-term preemptive treatment for cytomegalovirus infection in seropositive patients after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18:32-8.
- Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Martín-Peña A, García-Prado E, Gentil MA, Gómez-Bravo MA, et al. Prevention of cytomegalovirus disease using pre-emptive treatment after solid organ transplant in patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Antivir Ther.* 2009;14:641-7.
- Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:2134-43.