



SİTOMEGALOVİRUS İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Prof.Dr. Esin ŞENOL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

CMV İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

DOĞRU HASTA

DOĞRU NEDEN

DOĞRU STRATEJİ

VİRUS

Herpesviridae,
betaherpesvirinae

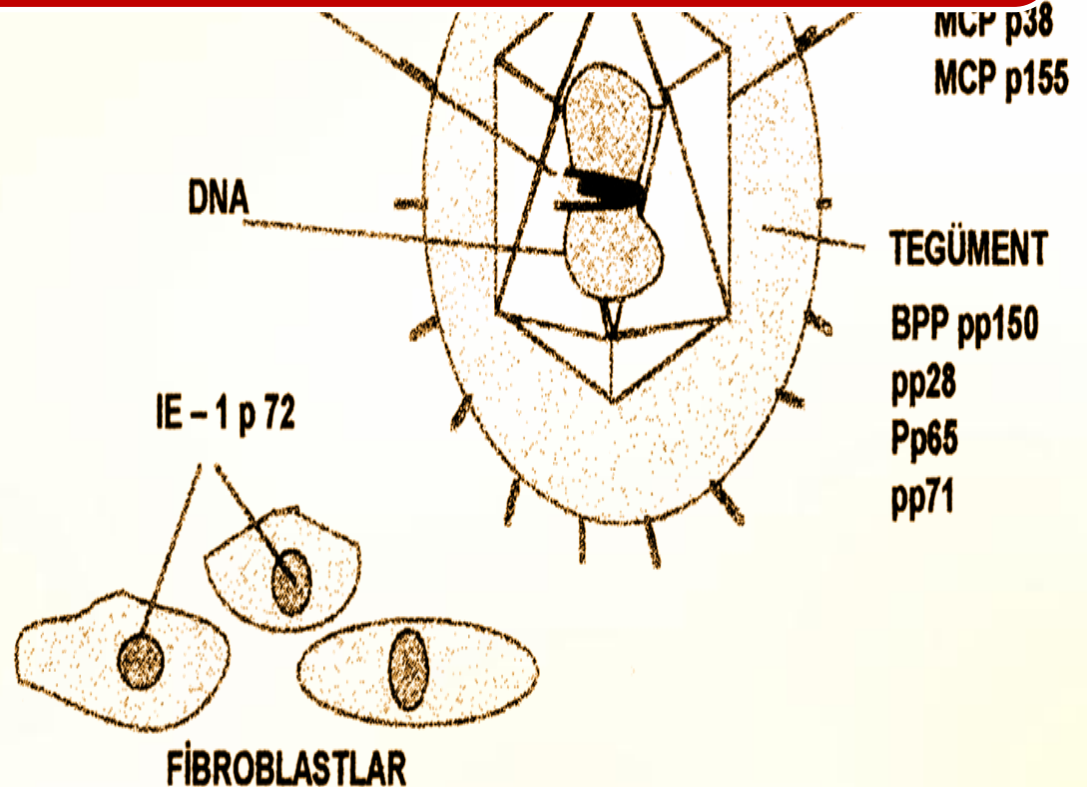
CMV İNFEKSİYONU:

VİRAL REPLİKASYON+ETKİN İMMUN CEVAP YOK

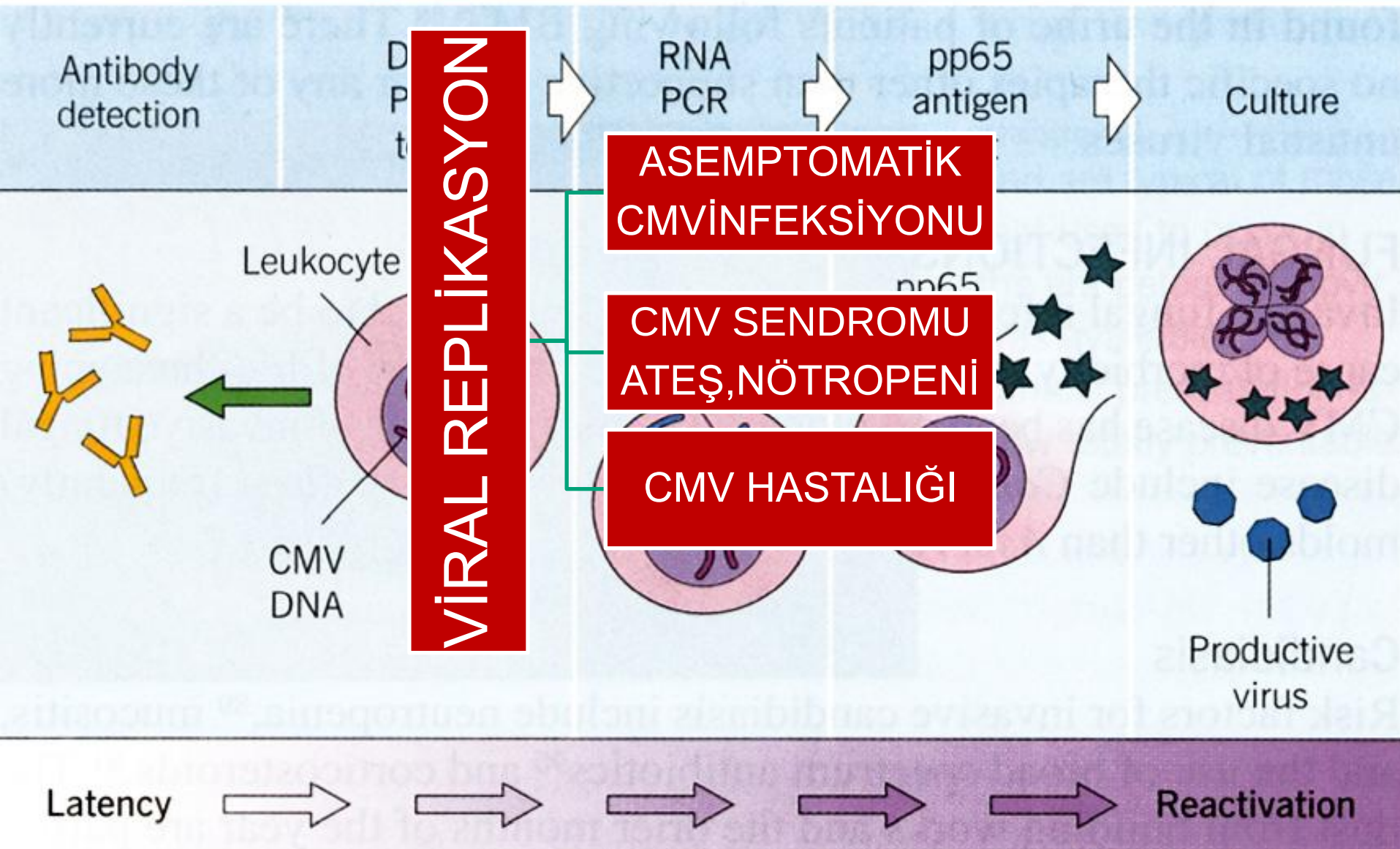
Lenfosit, endotel vasküler
doku, böbrek epitel hc,
tükürük bezleri

Primer infeksiyon;
seronegatif (SN) kişilerde

Sekonder
infeksiyon;seropozitif (SP)
kişilerde
reaktivasyon/reinfeksiyon



DIAGNOSTIC TESTS FOR CYTOMEGALOVIRUS AS THE VIRUS CHANGES FROM LATENCY TO REACTIVATION

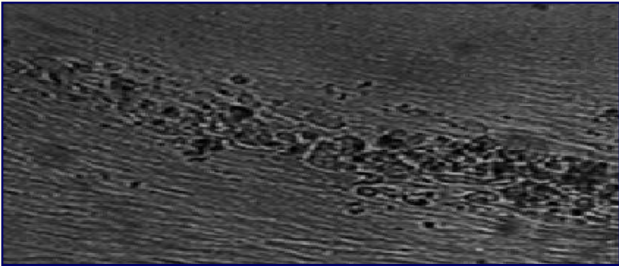


EPİDEMİYOLOJİ

- **Bulaş yolları; intrauterin(%1), perinatal (%5-20), horizontal, iyatrojenik (kan ve organ nakli)**
- **Seroprevalans; %40-90 (ort~%60), TR'da %85-95**
- **SP kişiden SN kişiye kan nakli, %1-5**
- **SP kişiden SN kişiye organ nakli, %60-80**

CMV yavaş replike olan bir virustur

Geç CPE
↓
1-4 hft



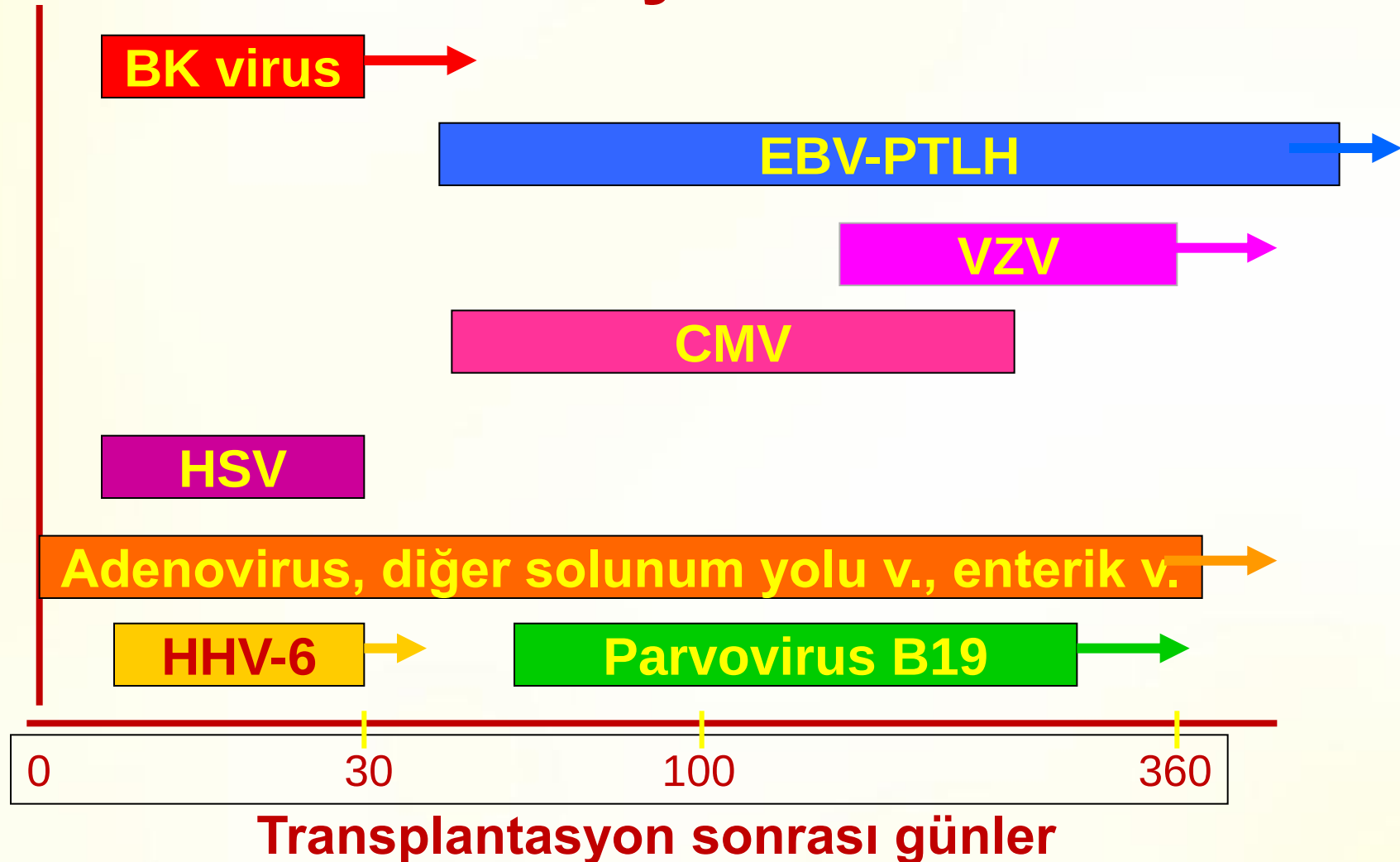
“in vitro”

CMV DNA x2
↓
1 gün

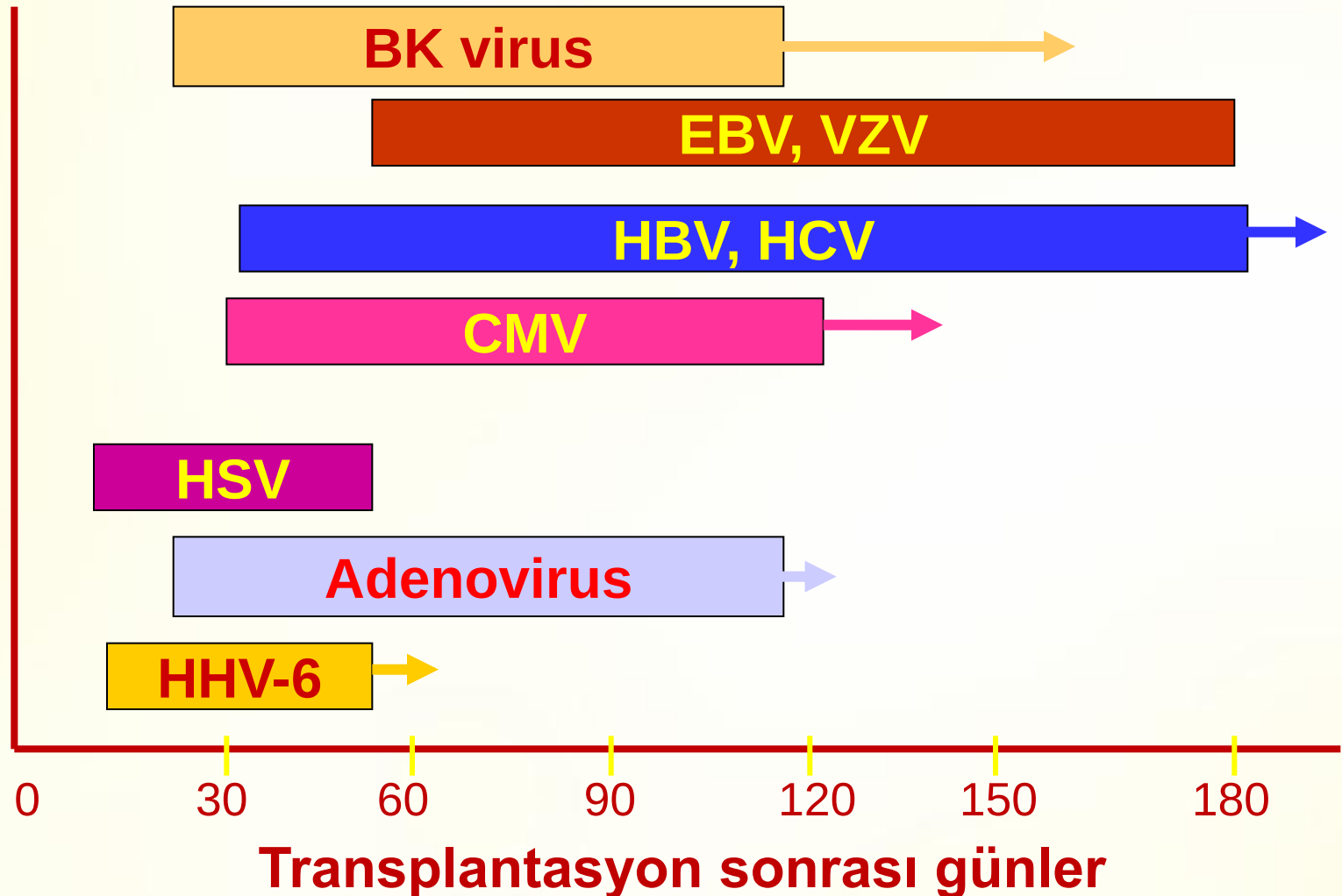
“in vivo”

CMV hızlı replike olan bir virustur !

KHT/KİT Alıcılarında Viral İnfeksiyonlar



SOT Alıcılarında Viral İnfeksiyonlar



Transplant Hastalarında CMV İnfeksiyonları

- ◆ **İnfeksiyon Hastalıkları Sendromları**
- ◆ **Fırsatçı infeksiyonlar**
- ◆ **Graft disfonksiyonu ve rejeksiyon**
- ◆ **Hasta sağkalımında azalma**

CVM İnfeksiyonu ile İlişkili Klinik Bulgular

I. Virusun Direk Etkileri

- Asemptomatik (%30-90)
- Ateş (lökopeni, trombositopeni, hepatit)
- GIS bulguları (özefajit, gastrit, enterokolit)
- CMV Pnömonisi (İnterstisiyel Pnömoni)
- Ki süpresyonu
- Hepatit
- Ansefalit
- Retinit (Nadir)
- Sinuzit, sistit, nefrit

II. Virusun İndirek Etkileri

- ✍ Engraftmanın geçikmesi
- ✍ Allograft fonksiyon bozukluğu
- ✍ Süperinfeksiyonlar
- ✍ İmmun sistem baskılanması
(Lökosit sayı/fonksiyonları
sitotoksik/ supresör)

Transplant Alıcılarında CMV Enfeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri

- **Primer enfeksiyon; D+/R-** hastalık ~ %60
- **Reaktivasyon ;R+** , latent virus reaktivasyonu alıcılarda hastalık ~%20-40
- **Reenfeksiyon (süperenfeksiyon);D+ ve R+** Virus verici kaynaklıdır; alıcılarda hastalık ~%25

KHN-CMV İnfeksiyonu

- ➡ Transplantasyon öncesi -**alıcının seropozitivitesi**
- ➡ Taranmamış kan ürünleri
- ➡ Kullanılan immunosupresif rejim (OKT3, ATG, TBI)
- ➡ Akut GVHD varlığı/şiddeti
- ➡ İleri yaş
- ➡ Alıcı ve vericinin HLA uyumsuzluğu

CMV İnfeksiyon ve Hastalık

	Tx Öncesi IgG	CMV-Hasta Sayısı	
		İnfeksiyonu (%)	Hastalık (%)
KHN Tx	R(-) D (-)	6	3
	R(-) D (+)	26*	4
	R(+) D (-)	48*	44*
	R(+) D (+)	50*	12

Solid Organ Transplant hastalarında CMV İnfeksiyonu

Transplante edilen organ	CMV hastalığı sıklığı (%)	İnfeksiyona duyarlı organ
Böbrek	8-32	
Karaciğer	22-29	Karaciğer
Kalp	9-35	
Pankreas	50	Pankreas
İnce barsak	22	İnce barsak
Kalp-Akciğer	39-41	Akciğer

CMV İNFEKSİYONU İÇİN YÜKSEK RİSKLİ RENAL Tx ALICILARI

R	D	İnfeksiyon (%)	Hastalık (%)
-	-	0	0
-	+	62	44
+	-	37	6
+	+	69	25

CMV İNFEKSİYONU İÇİN YÜKSEK RİSKLİ RENAL Tx ALICILARI

- ➡ Donör ve alıcının **SEROLOJİK DURUMU**
- ➡ Kullanılan immunosupresif tedavi
- ➡ D (+), R(-)
- ➡ R(+) ve GVHD, ATG/OKT-3
- ➡ D(+), R(+); graft ve hasta sağkalımında en kötü grup

CMV: SOT alıcılarında risk faktörleri

◆ İmmünsüpresif tedavi

antilenfosit/antitimosit preparatlar

◆ D/R serolojik durumları

KC tx:	CMV enf (%)	CMV hast (%)
D-/R-	8-10	10-22
D-/R+	49-79	10-31
D+/R-	77-93	61-79
D+/R+	59-71	23-54

CMV: Transplant alıcılarında tanımlar

CMV Enfeksiyonu: Semptom Ø, virus/ viral antijenler/ viral nükleik asitlerin - kan, vücut sıvıları veya dokulardan izole edilmesi

CMV Hastalığı: CMV inf+SEMPTOM

a) CMV sendromu: Ateş, halsizlik, iştahsızlık, lökopeni, trombositopeni, transaminaz ↑ (x2)

b) İnvaziv organ hastalıkları: AC, KC, pankreas, böbrek, GIS ... tutulumu

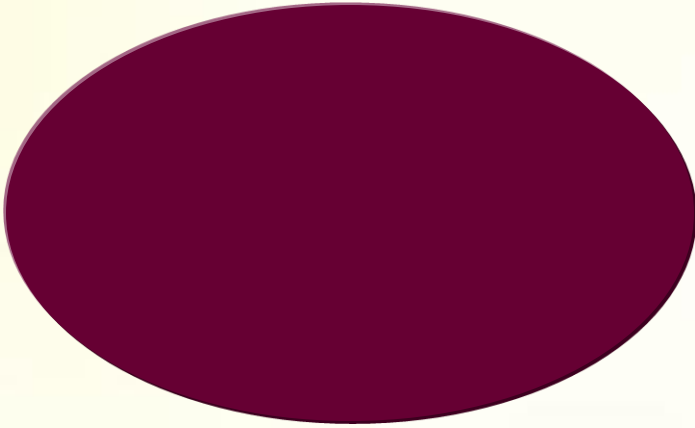
Koruyucu Önlemler

- ➡ CMV sero-mismatching (serolojik uyumsuzluk) önlenimi
- ➡ PROFİLAKTİK TEDAVİ
- ➡ PREEMPTİF TEDAVİ

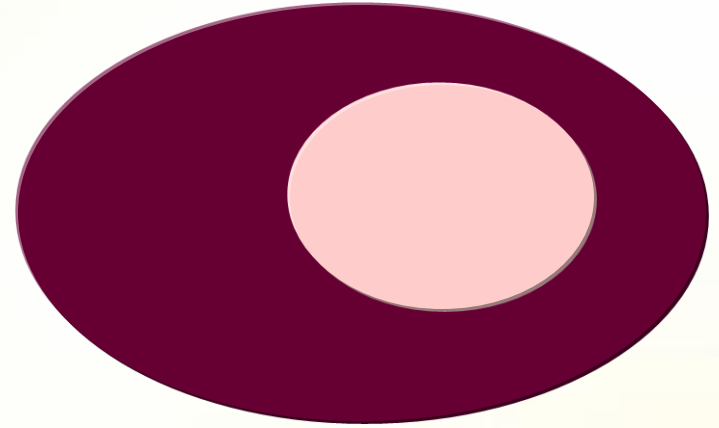
Transplantasyon sonrası

~~CMV hastalığı~~ $\Leftarrow$ Antiviral profilaksi

Tüm hastalar



Risk altındaki hastalar



“Preemptif Tedavi”

Transplantasyon Sonrası CMV Hastalığı ve Mortalitesini Azaltmak

Asiklovir, Valasiklovir, Gansiklovir, Valgansiklovir

PROFİLAKSİ; Yüksek riskli hastalar (D+/R-, kadavra, uyumsuz)- İLK 10 GÜN (POD;3.Gün), 3-6 ay (**IMPACT study;uzun süreli Valgansiklovir ;3 ay vs 6 ay;CMV sıklığı %36.8 vs %16.1;p<0.001- Humar A, Transplantation 2010**)

- ✓ Monitörizasyona gerek yok
- ✓ İlaç toksisitesi fazla
- ✓ Geç CMV inf/hst
- ✓ İlaç direnci
- ✓ Bittikten sonra 1/ay CMV bakılmalı (yıl sonuna dek)
- ✓ Diğer herpesvirusların reaktivasyonunu önler

Tx Sonrası CMV -Korunma

Preemptif Tedavi: Asemptomatik hastanın viral replikasyon için taranarak viral yük bir eşik değere ulaştığında tedavi verilmesi- EN AZ 2 HAFTA/ 1-2 (-)SONUÇ

✓-4 a Gansiklovir, Valgansiklovir

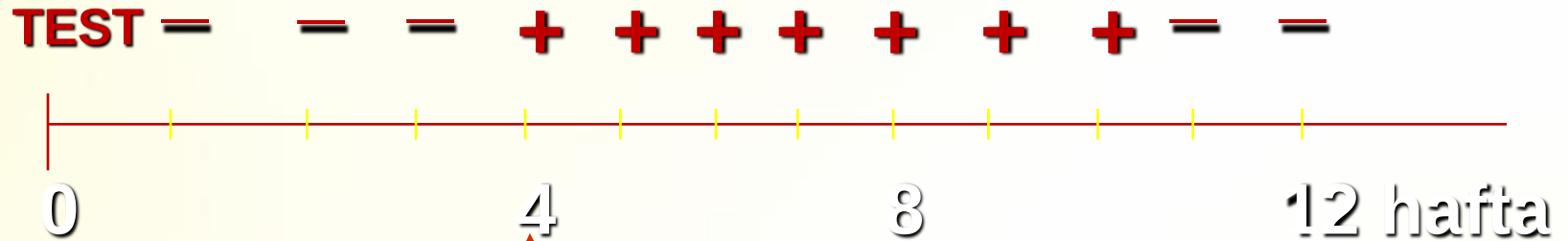
✓y

- ✓1-2 /hafta test, 3 ay sıkı monitörizasyon şart!
- ✓Hastalık gelişeceği düşünülenlere antiviral tedavi
- ✓İlaç toksisitesi az
- ✓Tedavi için geç kalınabilir
- ✓Geç CMV inf/hst?
- ✓İlaç direnci ?

Preemptive antiviral therapy for CMV in transplant recipients
Preiksant JK, et al. Am J Transplant 2005

Pre-emptif Tedavi

CMV hastalığı



Pre-emptif tedavi başlanabilir

RENAL Tx-PRE-EMPTİF VALGANSİKLOVİR VE VALASİKLOVİR PROFİLAKSİ KARŞILAŞTIRMASI

- ➡ **Pre-emptif ve profilaksi; CMV insidansı aynı; 4 yıllık alogreft sağ kalımı; %92 ve %67:p:0.49**
- ➡ **VICTOR Study: Oralvalgansiklovir= IV.gansiklovir**

Reischig T, J Am Soc Nephrol 2012;23

Asberg A, Am J transplant 2007:7

PROFİLAKSİDE KULLANILAN AJANLAR

- ✓ **Böbrek;** Valasiklovir, Valgansiklovir, IV/oral gansiklovir-AI
- ✓ **Karaciğer;** IV/oral Gansiklovir-AI, **Valgansiklovir** -AIII; (FDA uyarısı var)
- ✓ **Pankreas;** Valgansiklovir, IV/oral Gansiklovir -AI

SÜRE 3 AY

PREEMPTİF TEDAVİ

- ➡ IV gansiklovir
- ➡ IV gansiklovir → valgansiklovir

**SÜRE EN AZ 2 (-) TEST
2-3 HAFTA / 3 AY**

KHN HASTALARI-REHBER- ASH,CDC,IDSA,ECIL,ASBMT,AGIHO

- TÜM YÜKSEK RİSKTEKİ HASTALAR; CMV PFX /PET → GCV –AI
- R-/D+ → PET- BII
- YÜKSEK SENSİTİVİTELİ TESTLER(Ag.,PCR) YOKSA- PFX-BII
- OTOLOG,CD34 EKSİLTİLMİŞ → PET-BII
- ALEMTUZUMAB,CMV YAKLAŞIMI
- YÜKSEK DOZ ASK → DI

KHN HASTALARI-REHBER- ASH,CDC,IDSA,ECIL,ASBMT,AGIHO

- ➔ **PROFİLAKSİ**-IV Gansiklovir (BI)
- ➔ Asiklovir veya valasiklovir (BI) : Ancak kullanımları monitorizasyon ve preemptiv tedavi ile kombine edilmelidir (AI)
- ➔ İmmunglobulinin proflakside yeri yoktur (EII).
- ➔ **ALEMTUZUMAB KULLANAN HASTALAR**
- ➔ Valgansiklovir, semptomatik CMV infeksiyon riskini azaltır (BII)
- ➔ Yan etki profili net değil (CII)
- ➔ **DİĞER HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALAR** - Önerilmemekte (DIII)

KHN HASTALARI-REHBER- ECIL, ASH,CDC,IDSA,ASBMT,AGIHO

- PET ➡ IV Gansiklovir/Foskarnet –AI, Düşük riskli hastalarda Valgansiklovir-CIII
Süre: 1 hafta indüksiyon, en az 3 hafta
Diğer ilaçlar: 2 hafta indüksiyon
PCR(-) kadar idame-BIII
- 100.gün CMV(+): (-) olana kadar GCV- AI
- GCV İNTOLERANS→FOSCARNET-CIII
- TEDAVİ BAŞARISIZLIĞINDA- preemptif tedavi seçenekleri
- Sidofovir (BII)(renal fonksiyonlar dikkatle)
- Gansiklovir + foskarnet kombinasyonu(CII)
- Leflunomid (sınırlı veri)

CMV-PREEMPTİF YAKLAŞIM

- PCR ile GCV , erken tedavi
- Teknik , randomizasyonu
- N=71

	PCR	Hızlı kültür
CMV hastalık	%5	%23
CMV-ölüm	%0	%14

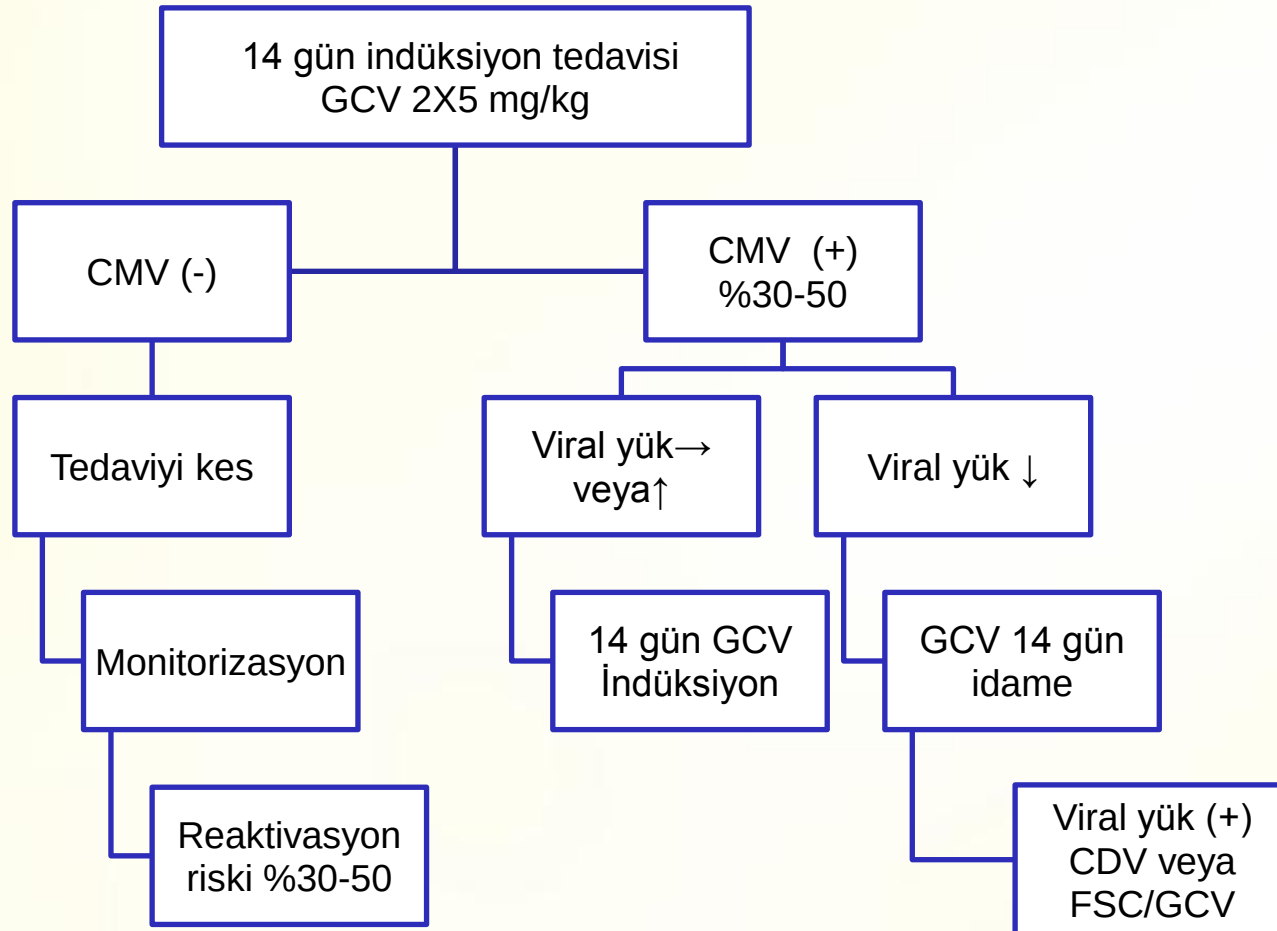
Einsele et al.Blood 1995

CMV-PROFİLAKSİ

- Valasklovir (8 g/gün) ≈ Gansiklovir , >ASK, daha emniyetli
- Çok merkezli, RKÇ, R(+), GSK iv. sonrası karşılaştırma,
- Çok merkezli, randomize, çift-kör, R(+) veya D(+), ASK sonrası karşılaştırma

*Winston DJ CID 2003
Ljungman P Blood 2002*

Preemptif Yaklaşım



Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Hematol Oncol Clin N Am 25 (2011) 151–169

Per Ljungman, MD, PhD^{a,b,*}, Morgan Hakki, MD^c, Michael Boeckh, MD^{d,e}

Table 1
Strategies for preemptive therapy and prophylaxis after HCT

Prevention Strategy	Patient Population	Timing Post-HCT	Initiation	First-line Choice: Induction	First-line Choice: Maintenance	Alternatives	Duration
Preemptive	Allogeneic HSCT recipients	<100 d	At first detection of CMV infection	GCV 5 mg/kg IV bid × 7–14 d and declining viral load	GCV 5 mg/kg IV qd	Foscarnet Valganciclovir Cidofovir	Indicator test negative and minimum 2–3 wk
	Allogeneic HSCT or GVHD requiring steroid therapy or Early CMV infection	>100 d	pp65 Ag ≥5 cells/slide or ≥2 consecutively positive PCR/viremia	GCV 5 mg/kg IV bid × 7–14 d and declining viral load	GCV 5 mg/kg IV qd	Valganciclovir Foscarnet	Until indicator assay negative and minimum 2–3 wk therapy
	Autologous HSCT and CMV seropositive and at high risk ^a	<100 d	pp65 Ag ≥5 cells/slide (or at any level if CD34 ± selected graft)	GCV 5 mg/kg IV bid × 7 d and declining viral load	GCV 5 mg/kg IV qd	Foscarnet Valganciclovir Cidofovir	Until indicator assay negative and minimum 2 wk therapy
Prophylaxis	Allogeneic HSCT recipients	<100 d	At engraftment	GCV 5 mg/kg IV bid × 5–7 d	GCV 5 mg/kg IV qd	Foscarnet Acyclovir ^b Valacyclovir ^b	Day 100 after HCT

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; GCV, ganciclovir; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; PCR, polymerase chain reaction.

^a Includes use of TBI in conditioning, recent fludarabine, or 2-chlorodeoxyadenosine, high-dose corticosteroids.

^b Must be combined with active surveillance for CMV infection.

KHN-CMV İNFEKSİYONU

- **BELİRLENMİŞ EŞİK DEĞER YOK ;Antijenemi (+) veyaPCR $\geq$ 500 kopya/ml veya 5 misli artış**
- **En sık GI tutulum; %25 antijenemi/PCR (-)**
- ***Green LM;ASBMT*: KHN-Riske dayalı kantitatif PCR ile tarama;PCR $\geq$ 500 kopya/ml veya steroid,T-hücre antikorları alanda PCR $\geq$ 100 kopya/ml**
- **CMV DNA BAL düzeyi?**
- **CMV DNA DOKU düzeyi?**

CMV TEDAVİSİ

➤ GANSİKLOVİR, FOSKARNET, SİDOFOVİR

GANSİKLOVİR:

- ↗ **VİRAL DNA POLİMERAZA DİREK ETKİ**
- ↗ **YÜKSEK ETKİNLİK, YÜKSEK TOKSİSİTE**
- ↗ **Nötropeni; mortalitede bağımsız risk faktörü**
- ↗ **CMV immun rekonstitüsyonu geciktiriyor**
- ↗ **CMV inf. u plaseboya göre $\geq 50\%$ ↓**
- ↗ **Hastalık insidansını ↓**
- ↗ **Sağkalım yararı yok**

CMV TEDAVİSİ

➡ GANSİKLOVİR, FOSKARNET, SİDOFOVİR

FOSKARNET :

↗ **VİRAL DNA POLİMERAZA DİREK ETKİ**

↗ **GSK intoleran / cevapsız CMV enfeksiyonları**

↗ **ASK-Dirençli HSV enfeksiyonları**

↗ **NEFROTOKSİSİTE**

FOSCARNET

- ➡ FSC vs GCV; allo KHN
- ➡ CMV hastalık %4.5 vs %4.9
- ➡ Mortalite: %26.4 vs %22.3
- ➡ YE: nötropeni :%3.6 vs %10.7 (p=0.045)
Krea ↑: 51.9vs %4.5 (p= 0.047)
Hipokalsemi: 59.1 vs %5 (p<0.05)
- ➡ FSC+GCV→1.yıl sağ kalım %13, tek ajanda %47

Reusser Blood 2002

Bacigalupo A Transplantation 1996

SİDOFOVİR :

↗ **Nükleotid Analogu**

↗ **İnvitro etkinlik 10-100 kat fazla**

↗ **Haftada bir kez**

↗ **Herpes viruslar, papilloma, polyoma, adeno, pox viruslar.**

↗ **AIDS, CMV retiniti**

↗ **ASK dirençli HSV infeksiyonları**

↗ **Dozla ilişkili geriye dönüşümsüz nefrotoksisite**

ASİKLOVİR

- Nükleozid analogu
- Oral biyoyararlanım
%15 - 20

➤ Toksisite: bulantı, ishal, döküntü, baş ağrısı,
nefrotoksisite, nörotoksisite

VALASİKLOVİR

- Asiklovirin valil ester ön
ilacı
- Oral biyoyararlanım %57

GANSİKLOVİR

- Nükleozid analogu
- Oral biyoyararlanım %5
- 5 mg/kg iv

VALGANSİKLOVİR

- Gansiklovir valil ester ön ilacı
 - Oral biyoyararlanım %70
- = ➤ 900 mg oral

- Toksisite: Nötropeni, trombositopeni (tedavinin ikinci haftası), nörotoksisite, anemi, ateş, döküntü, KCFT bozulması, bulantı, kusma

Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed?

Francisco M Marty¹ and Michael Boeckh²

We summarize the history of the clinical drug development of maribavir for its use as prophylaxis in stem-cell transplant recipients. We highlight key aspects in the design and interpretation of the results of the dose escalation phase II maribavir study that may have contributed to the negative findings on the phase III trials. We discuss key aspects of study design that should be considered in the study of new interventions needed to advance the prevention and treatment of CMV in transplant recipients.

Addresses

¹Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, United States

²Fred Hutchinson Cancer Research Center, United States

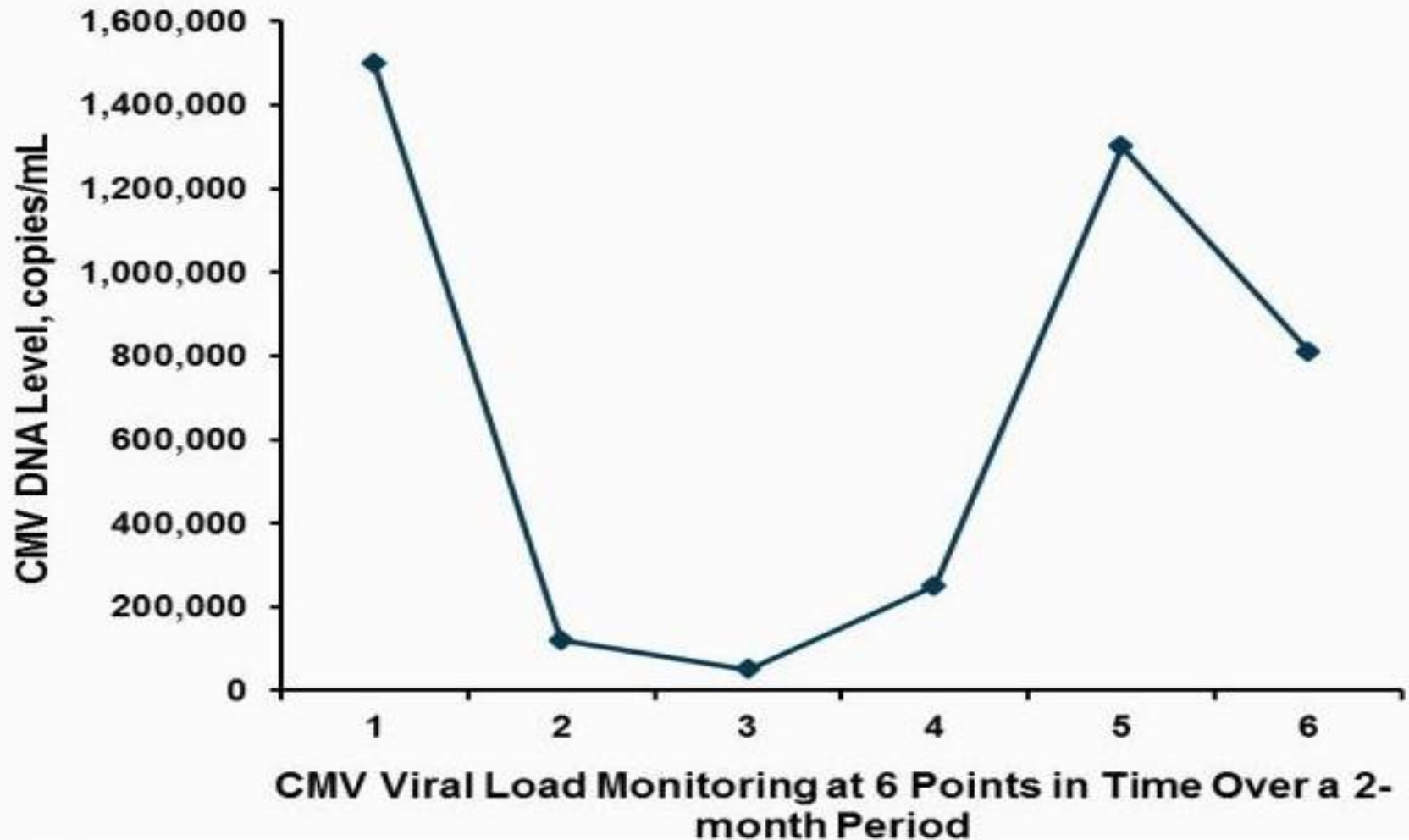
Corresponding author: Boeckh, Michael (mboeckh@fhcrc.org)

mediated phosphorylation of nuclear Lamin A/C, a process normally mediated by host Cdc2/cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) during mitosis in uninfected cells [12^{••}]. Maribavir-resistant HCMV generated during serial *in vitro* passages in the laboratory most commonly have mutations that map to UL97 [5,10,11,12^{••},13–15], as was the case for a clinical maribavir-resistant HCMV mutant that developed during treatment of a heart transplant patient with HCMV disease [16[•],17[•]]. UL27 mutations have also been observed after *in vitro* passage in the presence of maribavir, but do not seem to confer appreciable impairment of HCMV replication *in vivo* [18–21]. Recently, it was found that UL27 degrades Tip60, a histone acetyltransferase, which leads to increased expression of p21, an inhibitor of cellular CDKs [22]. UL27 mutants appear to compensate for maribavir's

CMV-ANTİVİRALLER

- ➡ Oral biyoyarlanım?
- ➡ Nefrotoksisite: Cidofovir > Foscarnet > GCV
- ➡ Myelosupresyon: GCV
- ➡ Gecikmiş immunrekonstitüsyon: GCV

ORAL VALGANSİKLOVİR TEDAVİSİ ALAN NAKİL HASTASI



Transplantasyon sonrası



**Antiviral tedaviye yanıtın da izlenmesi
gereklidir**

Dirençli suşlar;

Başlangıç popülasyonunda % 0.5

Kısa süreli tedavi sonunda % 1.7

Uzun süreli tedavide 145. günde % 30

150. günde >%90

CMV-DİRENÇ

- ➡ **≥2 HAFTA VİRAL YÜK ARTIŞI**
- ➡ **GSKV-CİDOFOVİR ARASINDA ÇAPRAZ DİRENÇ OLABİLİR**
- ➡ **GSKV DOZU 15mg/kg/gün,2 kez**
- ➡ **Foskarnet**
- ➡ **Sirolimusa geç(CMV replikasyonunu baskılıyor)**

CMV-TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

- KS VEYA ATG ALANLARDA , GCV ALIRKEN VİRAL YÜK ARTABİLİR
- DAHA ÖNCE HİÇ GCV ALMAMIŞ HASTADA İLK 4 HAFTA DİRENÇ OLASILIĞI ZAYIF
- KANTİTATİF TEST İLE VİRAL YÜK AZALANA KADAR GCV İNDÜKSİYON DOZUNDA

Nichols WG Blood 2001

Kanda WY Blood 2001

Box. Definitions of CMV Infection and Disease^[12]

CMV infection: isolation of the CMV virus or detection of viral proteins or nucleic acid in any body fluid or tissue specimen

Viremia: isolation of CMV by culture that involves the use of either standard or shell vial techniques

Antigenemia: detection of CMV pp65 in leukocytes

Primary CMV infection: detection of CMV infection in an individual previously found to be CMV seronegative

Recurrent infection: detection of CMV infection in an individual with a history of CMV infection and who has not had virus detected for at least 6 months

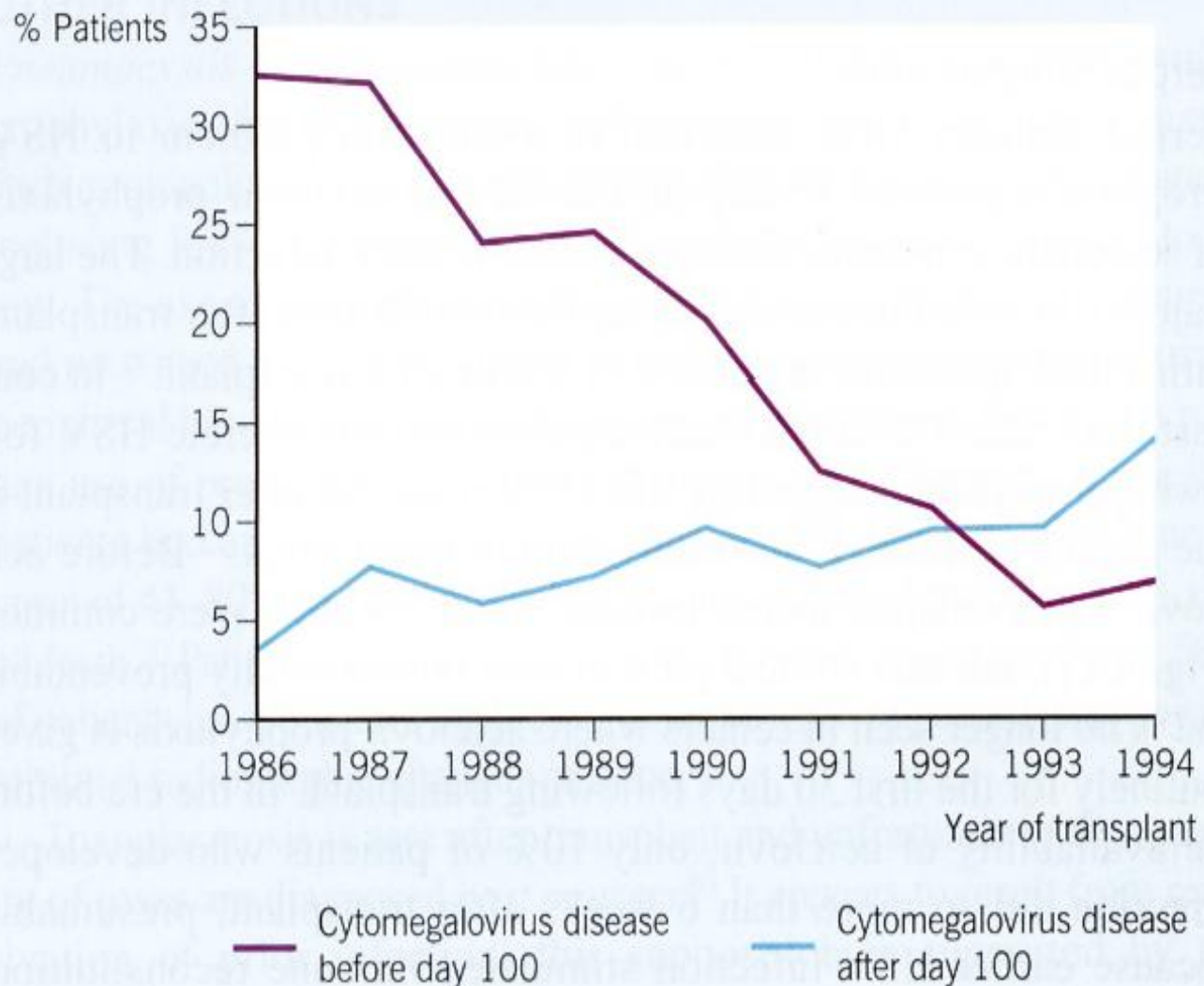
Reinfection: detection of CMV infection in an individual with a history of CMV infection and who has not had virus detected for at least 6 months and who has evidence of a new CMV infection

CMV gastrointestinal (GI) disease: identification of a combination of clinical symptoms from the upper or lower GI tract, findings of macroscopic mucosal lesions on endoscopy, and demonstration of CMV infection (by culture, histopathologic testing, immunohistochemical analysis, or in situ hybridization) in a GI tract biopsy specimen

CMV hepatitis: findings of elevated bilirubin and/or enzyme levels during liver function testing, absence of any other documented cause of hepatitis, and detection of CMV infection (by culture, histopathologic testing, immunohistochemical analysis, or in situ hybridization) in a liver biopsy specimen

İNVAZİF BİR İŞLEM (BOS) VEYA BİYOPSİ İLE BİR
ORGANDA CMV SAPTANMASI VE TUTULAN ORGANLA
İLGİLİ SEMPTOM VE BULGULARIN VARLIĞI

INCIDENCE OF CYTOMEGALOVIRUS IN SEROPOSITIVE ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANT RECIPIENTS ($n=1458$)



CMV Organ Tutulumları

Tanımlanması

- ➡ **Nefrit:** Renal disfonksiyon + biyopside CMV histolojik özellikleri + CMV varlığı (İzolasyon, histopatoloji, immunhistokimya veya insitu hibridizasyon)
Tek başına PCR uygun değil
- ➡ **CMV sendromu:** Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$ > 2 gün + nötropeni/trombositopeni + kanda CMV varlığı

CMV Organ Tutulumları Tanımlanması

- **Pnömoni:** Klinik Bulgular + BAL'da CMV varlığı (İzolasyon, histopatoloji, immunhistokimya veya insituhibridizasyon)
Tek başına PCR uygun değil
- **Gastrointestinal Tutulum:** Klinik+endoskopi+CMV varlığı (İzolasyon, histopatoloji, immunhistokimya veya insitu hibridizasyon).
Tek başına PCR uygun değil
- **Hepatit:** KCFTve/ veya bilirubin[↑] + diğer nedenlerin olmaması + CMV varlığı (İzolasyon, histopatoloji, immunhistokimya veya insituhibridizasyon)
Tek başına PCR uygun değil

SEMPTOMATİK İNFEKSİYON TEDAVİSİ

- Allo-KHT; Gansiklovir veya foskarnet (BII)
- Alemtuzumab; Gansiklovir veya foskarnet veya valgansiklovir (BIII)
- **CMV Pnömonisi**
- Gansiklovir (AII)
- Foskarnet gansiklovirin yerine kullanılabilir (AIII)
- Ek olarak immunglobulin tedavisi düşünülmelidir (CII)
- Sidofovir ya da foskarnet + gansiklovir; ikinci basamak (BII)

Geç CMV enfeksiyonu için Riskli

- **Allojenik + Kr. GVHD**
- **Steroid kullanımı**
- **Düşük CD₄ sayıları**
- **İlişkısiz Döner**
- **T hücreleri uzaklaştırılmış döner**

Geç CVM İnfeksiyonun Bulguları

- Pnömoni (%60)**
- Gastrointestinal tutulum (%60)**
- Retinit (%5)**
- Graft yetmezliği (%2.5)**
- Hepatit (%2)**
- Sinuzit (%1)**

ÖNERİLER

- ◆ **Aktif CMV infeksiyonunun erken tanımlanması önemli**
- ◆ **Profilaksi; D(+), R(-) profilinde, T hücre antikorları alan tüm R(+)'lerde öneri**
- ◆ **Preemptif tedavi: Yukarıdaki profil dışındaki hastalarda uygun.**

GÜTF-CMV ÖNLEME STRATEJİLERİ

➔ CMV MONİTORİZASYON

GEREKENLER-ALLO KHN- TÜM SEROPOZİTİFLERE, OTOLOG NAKİL VE RİSK FAKTÖRLERİ VARSA

- ➔ Fludarabin alanlar
- ➔ CD4 azaltan tedavi alanlar
- ➔ GVHD
- ➔ Önceden CMV reaktivasyon
- ➔ Alıcı(+) verici (-)
- ➔ İmmun supresif tedavi devam edenler
- ➔ Kronik GVHD ve risk faktörleri varsa
- UZUN SÜRELİ MONİTORİZASYON**

➔ CMV PROFİLAKSİ- ALLO KHN-TÜM SEROPOZİTİF ALICILARA

- ➔ Asiklovir/Valasiklovir 100 günlük monitorizasyon →haftalık kantitatif CMV PCR /antijenemi pp65
- ➔ **PREEMPTİF YAKLAŞIM** →
- ➔ CMV PCR (500-1000 arası ise oral valgansiklovir)
- ➔ CMV PCR titre artışı devam ederse Gansiklovir (2 hafta tam doz 2x5mg/kg, hf 2 kez CBC kontrolü),lökosit azalma olursa kesilip 2 gün Neupogen verilip, yükseldikten sonra tekrar başlanabilir) 2 kez CMV PCR (-) gelmesi durumunda kesilir
- ➔ Gansiklovir/valgansiklovir= tam doz 2 hafta alan hastada antijenemi yükseliyorsa , önceden gansiklovire maruz kalmadıysa 2 hafta kadar bekle
- ➔ 2 hafta tedavi sonunda ve daha önce gansiklovire maruziyet varsa (direnc düşünülebilir): bu durumda→Gansiklovir+Foskarnet, Sidofovir
- ➔ Tolerans azlığında (Nötropeni devam ederse): Foskarnet

GÜTF-CMV ÖNLEME STRATEJİLERİ

VALGANSİKLOVİR PROFİLAKSİSİ-

Valgansiklovir 2x450 mg

- **Steroid+ GVHD**
- **Geçirilmiş CMV enfeksiyonu + tekrar immunsupresyon**
- **Alemtuzumab alanlarda = 2 ay monitorizasyon +Valgansiklovir profilaksisi**