



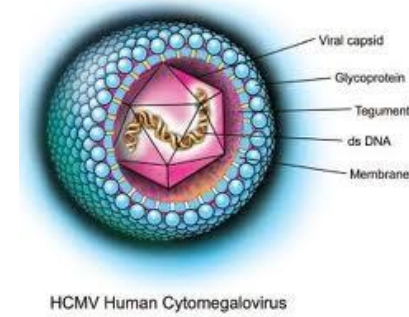
# BÖBREK NAKLİ VE CMV ENFEKSİYONU YÖNETİMİ

Dr. Banu Karaca  
İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi  
Klimik-20 Şubat 2014

# SUNUM İÇERİĞİ

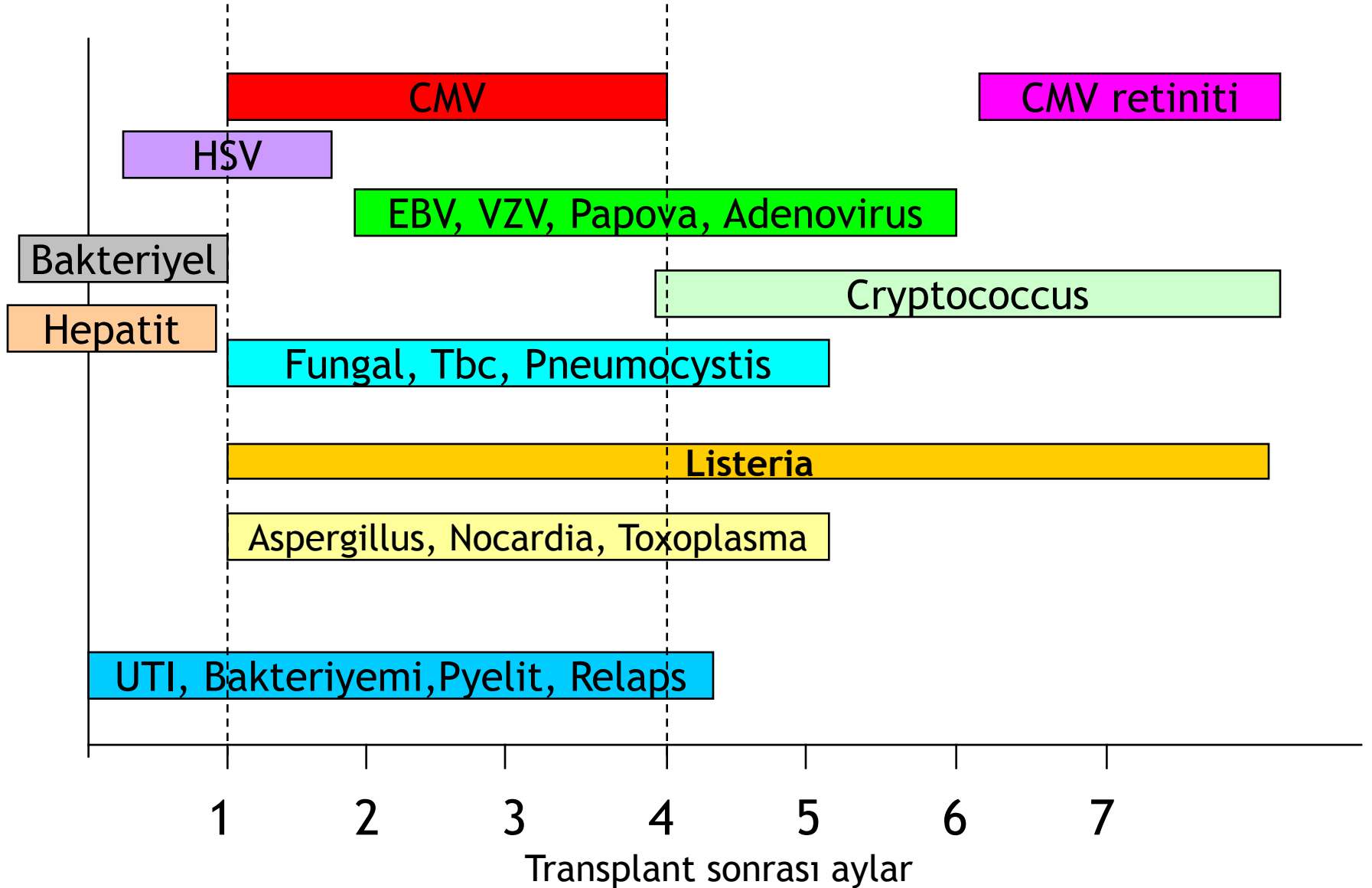
- Virus
- Tanımlar
- Risk faktörleri
- Klinik
- Tanı
- Profilaksi, Preemptif tedavi, Ertelenmiş tedavi
- Tedavi
- Antiviral direnç

# Virus



- *HHV5*
- Çift sarmallı DNA, *Beta herpes* virus ailesinden
- Transplant alıcılarını en sık enfekte eden virus
- Seropozitiflik %30-97  
Yaşla sıklığı artar  
Donör ve alıcıların 2/3' ünde anti CMV IgG (+)
- Kan transfüzyonu / transplante böbrek D → R
- İlk 4 ayda

# Solid Organ Nakilleri



# Tanımlar

## Primer enfeksiyon

En ciddi form

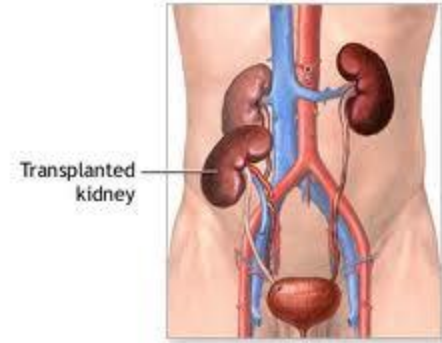
D+/ R-

Semptomatik hastalık %50

## Sekonder enfeksiyon (reaktivasyon)

D+,-/ R+

Antilenfosit antikor, diğer immun supresif ajanlar, sistemik enfeksiyonlar, allojenik reaksiyonlar ile virus indüklenir



ADAM

# Tanımlar

## **CMV enfeksiyonu**

Semptomlar olmadan replikasyon varlığı

Replikasyon

Antijenemi / nükleik asit bazlı ölçümler

Viral kültür

## **CMV hastalığı**

Replikasyona semptomların eşlik etmesi

Razonable RR et al and the AST. Am J Transplant. 2013;13:93-106.

# Risk faktörleri

Yüksek	<input checked="" type="checkbox"/> D + / R - <input checked="" type="checkbox"/> ALG kullanılan hasta	Geç dönem % 47
Orta	<input checked="" type="checkbox"/> D + / R + <input checked="" type="checkbox"/> D - / R +	% 12 % 7
Düşük	<input checked="" type="checkbox"/> D - / R -	% 4

# Risk faktörleri

CMV durumu	İmmunsupresyon	Risk%
D+ / R+	Cyc ya da MMF, Pred, Aza	15
D+ / R+	ATG ya da OKT3 İndüksiyon	30
D+ / R+	ATG ya da OKT3 Rejeksiyon	65-75



# Risk Faktörleri

## Konak faktörleri

- İleri donör yaşı > 60 yaş
- Komorbidite
- Lökopeni / lenfopeni
- HLA uyumu
- Retransplantasyon
- Kadavra / canlı donör

Snydman DR et al. Transplantation Proceedings, 2011; 43, S1-S17.  
Pussell BA. The KHA-CARI guidelines-caring for Australians with renal impairment. 2011; 1-11

# Klinik

## Direk etki

- **Asemptomatik viremi**
- **CMV Sendromu**  
Ateş, halsizlik, myalji, başağrısı, anemi, lökopeni, trombositopeni, AST-ALT yüksekliği
- **İnvaziv hastalık**  
Kolit, interstisyel pnömonit, retinit

## İndirek etki

- **Enfeksiyöz**  
Bakteriyel enfeksiyonlar  
Fungal enfeksiyonlar (*Candida*)  
Fırsatçı enfeksiyonlar  
(*PCP*, invaziv *Aspergillus*)  
Viral enfeksiyonlar (*HSV*, *VZV*, *HHV6-8*)
- **Enfeksiyöz olmayan**  
PTLD: Tx sonrası gelişen lenfoproliferatif bozukluk (*EBV*)  
Kardiyovasküler patolojiler  
Tx sonrası gelişen DM  
Akut rejeksiyon  
Kronik allograft nefropatisi  
Allograft kaybı  
Mortalite

# Klinik

- CMV immunmodulatör  
İmmunsupresif ve inflamatuvar
- İndirek etki tetiklenmesi  
Viremi yoğunluğu  
Düşük düzey asemptomatik viremi ?

# TANI

- Seroloji
- Aktif hastalık göstergeleri
  - Viremi saptanması
    - NAT (kantitatif nükleik asit testi)
    - pp65 antijenemi
  - Kültür
  - Histopatoloji
- Yeni immunolojik testler CMV' ye immun yanıt

# Seroloji

- ELISA, Kompleman fiksasyon, Lateks aglütinasyon
- Tx öncesi alıcıda CMV IgG ?
- SOT sonrasında aktif hastalığı göstermez

Keyzer K.D et al. Am J Kidney Dis. 2011;58(1):118-126

# Antijenemi testi



Figure 4 CMV pp65 antigens detected in nuclei of peripheral blood neutrophils

- Lökositlerde pp65 matriks proteinin erken dönemde
- Duyarlılık kültürden yüksek
- Antijen / 200.000 lökosit  
Yüksek riskli hastada 2 hücre pozitifliği tedavi
- 5000-10000 k/ml enfeksiyon tanısı

# Antijenemi testi

## Avantaj

- 24 saatte sonuç
- Preemptif ted başlama  
Tanı  
Tedaviye yanıt izlemi
- Kolay
- Ucuz

## Dezavantaj

- Standardizasyon zor
- Değerlendirme subjektif
- **Nötropenide uygulanamaz**
- İlk 6-8 saatte işlem

# CMV NAT

- Pahalı, uzman gerektirir
- Plazma / tam kan (DNA erken ve yüksek düzeyde tespit )
- Lökopenide çalışılabilir



# CMV NAT

- Uluslararası referans standartları yok eşik değer ?  
Kc tx > 5000k/ml sensitivite %86 spesifite %87
- Viral yükteki artış izlenmeli  
<1000k/ml ise >5 kat artış  
>1000k/ml ise >3 kat artış
- 2011 WHO standardizasyon, IU/ml

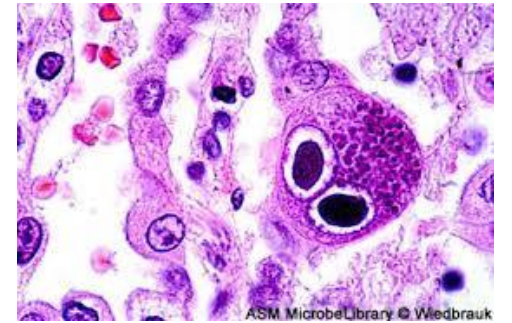
- Antijenemi / PCR üstünlük ?
- Aynı tip örnek plazma / tam kan
- Biyopsi  
BAL  
BOS  
Doku örneklerinde **PCR** sensitivitesi yüksek
- Retinit, kolit, özefajit **klirik tanı / histopatoloji**  
Kan sonuçları nadiren pozitif

# Kültür

- 1-3 hafta, sensitivitesi ↓, spesifik, pahalı
- Vücut sıvılarında kültürünün spesifitesi ↓
- Doku kültürü anlamlı
- Fenotipik antiviral direnç testi için gerekli

# Histopatoloji

- Doku invaziv hastalık tanısı (Özellikle GIS tutulumu)
- Kanda CMV testleri negatif- hastalık şüphesi?
- Tedavi yanıtsızlığı  
Rejeksiyon?  
Diğer enfeksiyonlarla birliktelik?



# GIS hastalığı

- Kanda PCR bazen (-)
- Kültür
- **Doku histopatolojisi**  
Multiple bx fokal, yamalı tutulum
- Gayta CMV kültürü kolit tanısında anlamlı değil, asemptomatik viral atılım / hastalık ayırt ettirmez

# Tx - CMV

## Önleme

**Genel Korunma** Bütün  
transplant yapılmış  
alıcılarda, risk  
durumuna  
bakılmaksızın,  
hastalıktan  
korunmada aynı rejim  
uygulanır.

## Seçici Korunma

Hedef yüksek riskli  
hastalar  
[D-/R- ve komplike  
olmayan D-/R+  
hastalar dahil  
değildir]

## Tedavi

### Erken Tedavi

CMV antijenemi  
veya  
CMV PCR (+) olanlar

### Ertelenmiş Tedavi

Semptomatik olarak CMV  
inf.unun ortaya  
çıkmasından sonra başlar

(**Universal prophylaxis** / **Selected prophylaxis** / **Preemptive Therapy** / **Delayed Therapy**)

# Profilaksi

# Profilaksi

- D+/R- renal tx olgularında profilaksi yapılmazsa  
Primer CMV enfeksiyonu %70-90  
CMV hastalığı %50-80  
Pnömonit %30
- Yeni koruma stratejileriyle bu oran %60 ↓
- Profilaksi verilmeyen grupta mortalite %15

Vella J, Bennett WM, Brennan DC. UpToDate 2014.  
KDIGO. Am J Transplantation 2009;9(Suppl 3):S1-S157.



# Profilaksi

- D-/R- profilaksi gerekli değil
- D+/R- D+/R+ veya D-/R+  
po gansiklovir, po valgansiklovir 100 gün
- Lenfosit baskılayıcı tedavi (ATG vs.) alıyorsa  
Preemptif tedavi verilmez  
Profilaksi 6-9 ay
- D+/R- grupta indüksiyon tedavisinden bağımsız  
200 gün profilaksi

# IMPACT Çalışması

- Uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü
- Renal tx, 326 D+/R- olgularda
- Tx sonrası 12. ayda 200 gün valgansiklovir /100 gün

Geç CMV hastalığı ↓ (%16.1 ve %36.8 p<0.0001)

CMV viremi ↓ (%37.4 ve %50.9 p:0.015)

Fırsatçı enfeksiyon ↓ (%13 ve %27 p:0.001)

Akut rejeksiyon ve yan etki oranları benzer

Maliyet etkin

**Valgansiklovir profilaksi süresini 200 güne uzatma ile CMV hastalığı ve viremisi daha iyi kontrol edilir**

Humar A et al. IMPACT study. Transplantation 2010. 27;90(12):1427-31.

# Profilaksi

## Avantaj

- Fırsatçı enfeksiyon oranlarında azalma
- Kaposi sarkomu, PTLD azalma
- Greft ve hasta sağkalım oranında artış
- Rejeksiyonda azalma
- Kolay izlem, düşük laboratuvar maliyeti

## Dezavantaj

- Geç CMV enfeksiyonu riski yüksek
- Dirençli virus oranı yüksek
- İlaç maliyeti yüksek
- Toksisite

# Geç CMV enfeksiyonu

- 6 ay valgansiklovir profilaksisi sonrasında CMV primer enfeksiyonu sık ve semptomatik
- İnsidansı %3-17
- Profilaksi CMV enfeksiyonunu geciktirebilir ancak tam önleyemez
- 6 aydan uzun süre ?

Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I et al. Am J Transplant  
2010;10:2026-2032.

Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA et al. Clin Infect Dis 2008;46:840-846.

Preemptif tedavi

# Preemptif tedavi

- Haftalık / 2 haftada bir CMV DNA-PCR
- Tx sonrası 12-16 hafta / rejeksiyon tedavisi sonrasında
- **po valgansiklovir** veya **IV gansiklovir**  
en az 21 gün, tedavi dozunda
- İnvaziv hastalık IV tedavi tercih edilmeli

- DNA 2 haftada %50 düşmezse  
Direnç veya  
Alıcı immunkompedans yetmezliği  
İmmunkompedans - CMV Ig

# Preemptif tedavi

## Avantajları

- İlaç maliyeti az
- İlaçla temas süresi kısa
- Geç CMV enfeksiyon oranı düşük
- Dirençli CMV enfeksiyonu riski düşük

## Dezavantajları

- Greft ve hasta sağkalım oranları düşük
- Fırsatçı enfeksiyon oranı yüksek
- Transplantasyon sonrasında uzun süre haftalık izlem



- R- yüksek riskli grupta ve akciğer tx  
**Profilaksi** > Preemptif tedavi
- R + böbrek, karaciğer, pankreas, kalp tx  
**Preemptif tedavi** > Profilaksi

Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ et al. Am J Transplant 2013;13:2402-2410.

Semptom varlığında izlem  
(Ertelenmiş tedavi)

- Aktif CMV enfeksiyonu semptom ve bulguları olunca tetkik / tedavi

Aktif CMV enfeksiyonu oranını

Fırsatçı enfeksiyonları

Greft disfonksiyonu ve kaybını

PTLD riskini artırır

# Rekurren hastalık

- Preemptif tedavi / Primer enfeksiyon sonrasında
- Özellikle yüksek riskli grupta nadir değil
- Tedaviden sonra
  - Sekonder kemoprofilaksi?
  - Viremi izlemi ?

# HASTALIK TEDAVİSİ

# Tedavi

- Antiviral tedavi
- İmmünesupresyon azaltımı
- CMVIG / IVIG

# Antiviral tedavi

- **Oral valgansiklovir** tercih (2x900 mg )  
**IV gansiklovir** (5 mg /kg 2x1) 2-4 hafta
- Ciddi / hayati tehdit eden / retinal hastalık  
IV gansiklovir tercih edilmeli
- **Foskarnet, sidofovir** toksiteden dolayı ilk tercih değil

Kotton C.N. Am J Transplant 2013;13:24-40.

# Gansiklovir

**Gansiklovir** IV/po

2 deoksi guanozin analogu

**PV 16000 çalışması-faz 3**

Yüksek riskli SOT alıcılarında profilakside  
po valgansiklovir = po gansiklovir



Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Am J Transplant 2004;4:611-620.



# Valgansiklovir



Gansiklovirin valyl-ester ön ilacı

Biyoyararlanım %60, gansiklovirin 10 katı

Renal tx da profilakside ilk seçenek / tedavi

Uyum iyi, ilaç direnç oranı daha düşük

Profilaksi 900 mg/gün

HD / klirens 10ml/dk ↓ kontrendike

- **Renal fonksiyonlar** izlenmeli
- **Lökopeni**  
Diğer KI supresif ajanların azaltılması  
Antiviral kesilebilir / devam  
Doz azaltımı önerilmiyor

## **Valasiklovir**

Etkili ancak başlangıç önerisi değil

Preemptif tedavide önerilmiyor, profilaksi

Renal toksisite

Nörotoksik

Yüksek dozlarda TTP, HUS

## **Asiklovir**

İlk aşamada önerilmiyor

# VICTOR çalışması

- 321 SOT (%74 böbrek) CMV hastalığı

164 hasta po valgansiklovir 2x900 mg 21 gün

157 hasta IV gansiklovir 5 mg/kg 21 gün TEDAVİ

- Viremi baskılanması benzer (%77-80)
- Yan etkiler benzer
- po valgansiklovir = IV gansiklovir

# VICTOR çalışması

- CMV PCR negatifleşmesinden sonra;

Tedavi en az 1 hafta devam edilmeli

En az 1 ay sekonder profilaksi

Asberg A et al. Oral valganciclovir is non inferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation 2007;7:2106-2113.

# İmmunsupresyon azaltımı

- Viral yük yüksekliği, refraktör hastalık, lökopeni
- İnvaziv organ tutulumunda immunoterapi azaltılmalı

Lenfosit azaltıcı rejim kesilmeli

**Azotiyoprin** veya **MMF** doz azaltımı / kesilmesi

**Siklosporin/takrolimus** hayatı tehdit eden enfeksiyon dışında kesilmemeli ?

**Steroid**lerin kesilmesi adrenal yetmezliği önlemek açısından önerilmez

# İntestinal hastalık tedavisi

- En sık invaziv form
- Tedavisi komplike, viremi düşük / negatif
- Tedavi sonrasında viremi klirensini takiben ek antiviral tedavi gerekli

# CMV Ig/IVIG

- Tedavide kullanımı?
- Ciddi formlarda pnömonit, GIS tutulumu, dirençli virus varlığında tedaviye destek
- CMV spesifik T hücre infüzyonu? deneysel



# Tedaviye yanıt izlemi

- Antiviral başlandığında bazal viral yük
- Haftalık izlem
- Viral yükte 3-5 kat artış - viral replikasyon
- 1 hafta arayla 2 defa viral yük negatifliği tedavi kesilir / profilaksi dozuna geçme

Caliendo A. M. Up to date 2014. Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection

# Tedavi sonrası CMV relapsı

- Tedavi sonrası relaps sık, SOT %15-35
- Relaps için yüksek riskler

D+/R- primer enfeksiyon

Kadavra donörden tx

Başlangıçta yüksek viral yük

Sekonder profilaksi verilenlerde persistan viremi

Multiorgan hastalığı

Rejeksiyon tedavisi

- 1- Tedavi sonrasında 1-3 hafta sekonder antiviral profilaksi
- 2- Tedavi sonrasında birkaç ay yakın klinik ve mikrobiyolojik izlem

Fishman J.A. et al. Overview: Am J Transplantation 2013;13:1-8.

Kotton C. et al. Am J Transplant 2013;13:24-40.

# Antiviral direnç



- 3 ay po gansiklovir profilaksisi %1.9  
po valgansiklovir alan %0
- Preemptif tedavi %2,2
- En sık gansiklovir
- Mortalite ve morbiditeyi arttırır

Razonable RR, Humar A and the AST. Am J Transplant 2013;13:93-106.

# Antiviral direnç

## Risk faktörleri

- Antiviral ajanların düşük doz / uzun süre kullanımı
- D+/R-
- İmmun supresyonun yüksek düzeyde olması
- Doku invaziv CMV enfeksiyonu / yüksek viral yük
- Akciğer tx

# Antiviral direnç

- Tedaviye 2-3 haftada yanıt alınmalı
- Plato / yanıtsızlık direnç?
- **UL97** viral fosfotransferaz mutasyonu %90  
Viral DNA polimeraz **UL54** geni mutasyonu

# Antiviral direnç

- UL97 mutasyonu önce gelişir ardından UL54

Gansiklovir direnci ve takiben sidofovir ve foskarnete çapraz direnç

- PCR bazlı genotiplendirme UL97 / UL54 mutasyonları hızlı sonuç

Fishman J.A.. Am J Transplant. 2013;13:1-8.

Kotton C.N, Am J Transplant. 2013;13:24-40.

Razonable RR, Humar A. Am J Transplant 2013;Suppl 4:93.

Razonable RR, Hayden. Clin Microbiol Rev 2013;26:703.

# Dirençli CMV enfeksiyonuna yaklaşım

- Gansiklovir dozunu arttırma 10 mg/kg 2x1
- Foskarnet  
Foskarnet + Gansiklovir
- Sidofovir çapraz direnç riski  
(UL54 mutasyonu yok ve enfeksiyon ciddi değilse)

# Dirençli CMV enfeksiyonuna yaklaşım

## Maribavir ?

Po

Benzimidazol nukleozid

UL97 kinaz inhibitör

Gansiklovir, sidofovir ve / veya foskarnet dirençli  
CMV

## CMX001

Sidofovirin lipid konjugatı

Po



# Dirençli CMV enfeksiyonuna yaklaşım

- AIC246 Letermovir
- Artesunat
- Leflunamid

Primidin sentez inhibitörü

RA tedavisinde kullanılan immunsupresif  
CMV enfeksiyonunu önler

- İmmun supresyonun azaltılması
- CMV Ig

# Gelecek

- Aşı  
Canlı attenuue, DNA subünit Gb/pp65 aşı
- İmmun monitorizasyon  
CMV spesifik CD4-CD8 yanıtı
- Antiviral aktivitesi olan immün supressif ajanlar  
Leflunamid, sirolimus



Teşekkür ederim.