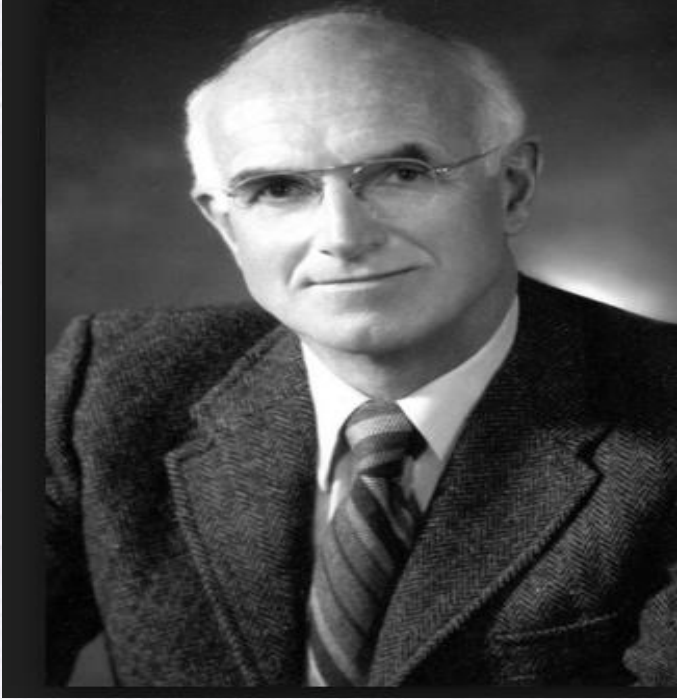


SOLID ORGAN VE KEMİK İLİÇİ
TRANSPLANTASYON HASTALARINDA
CMV ENFEKSİYONU

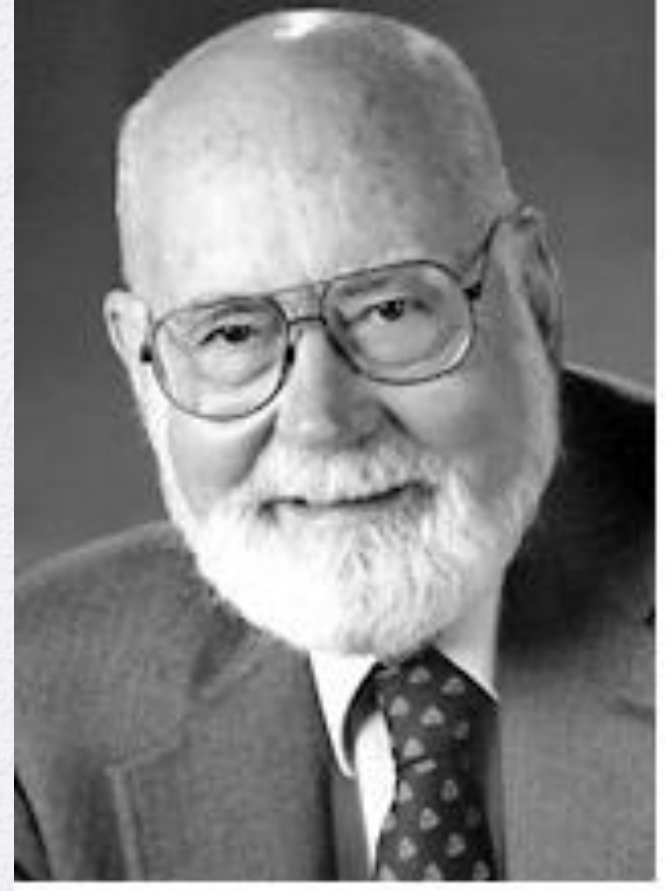
Esra KAZAK

22.02.2018



1954 ilk organ nakli
Dr. Joseph Murray
1990 NOBEL ödülü

İlk kemik iliği nakli 1939
İlk allojenik kök hücre nakli 1954
Donald Thomas





- 2016 4906 kişiye nakil yapılmış
- 2016 25100 kişi organ bekliyor

	▼ 2018		2018 Total	Grand Total
	CANLI	KADAVERİK		
• AKCİĞER		8	8	8
• BÖBREK	384	126	510	510
• KALP		22	22	22
• KARACİĞER	162	70	232	232

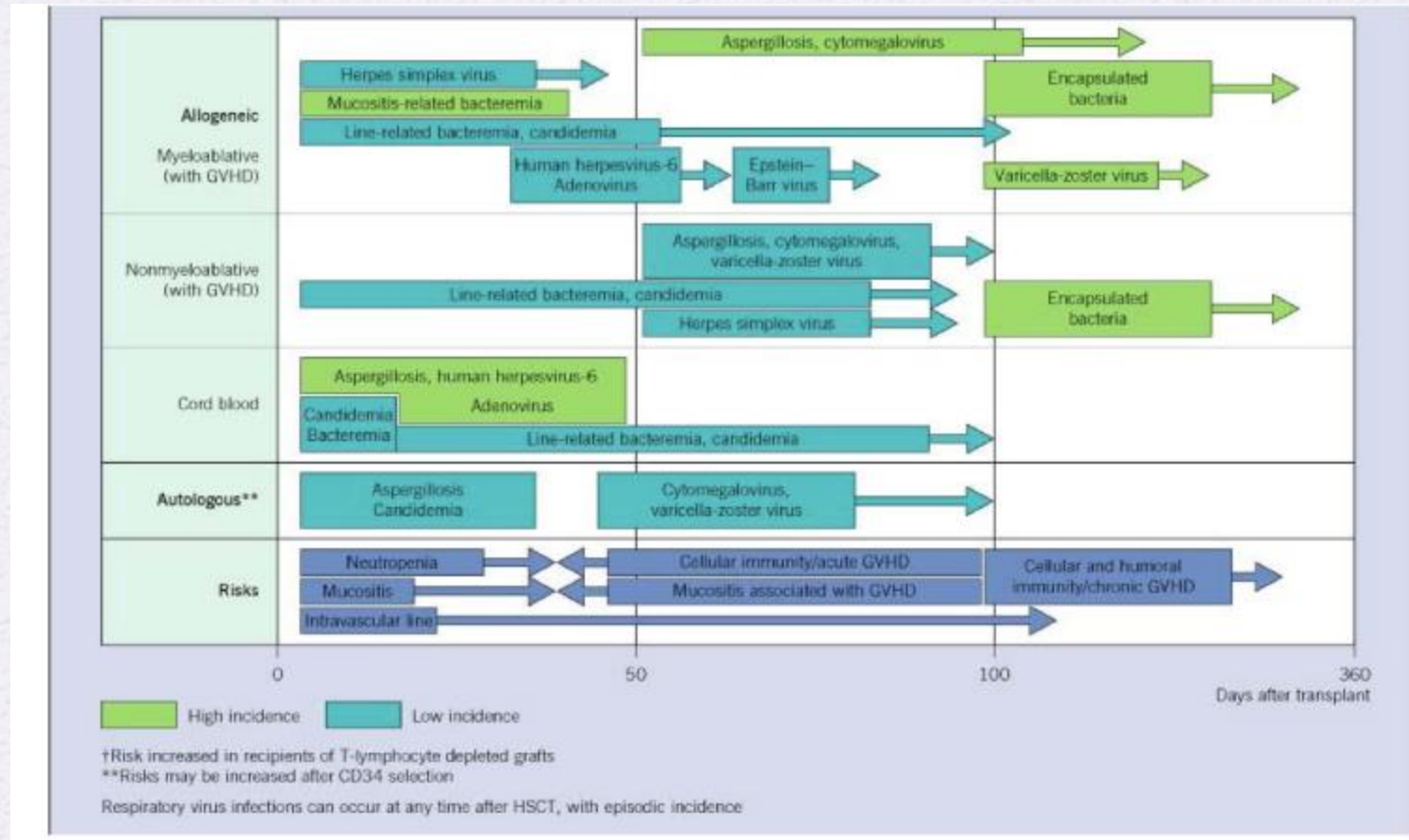


- Kök hücre / Kan ve kemik iliği transplantasyonunun yaygınlaşması

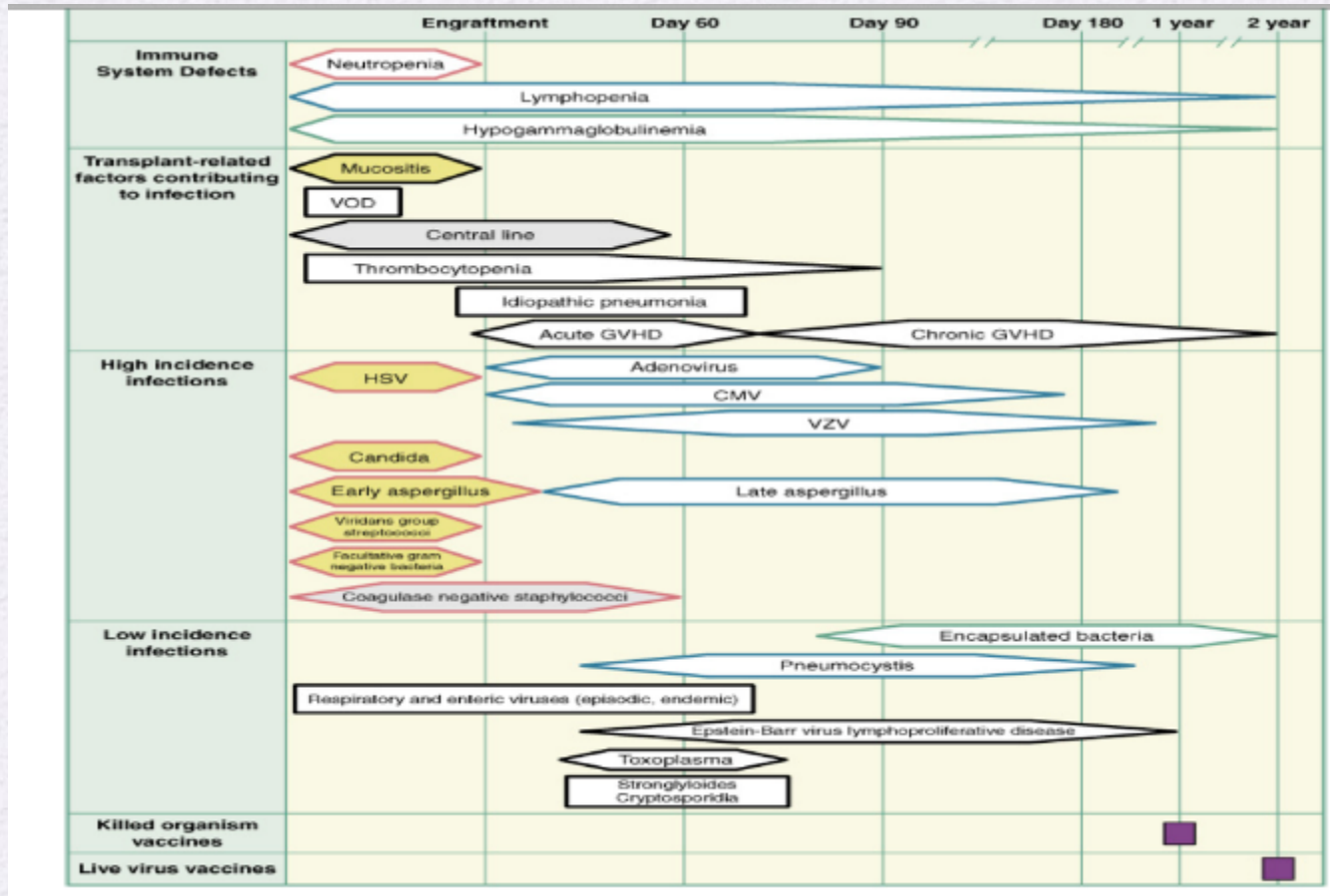
- Nakiller için kullanılan yöntem ve immünsüpressif ajanların gelişmesi, daha yaşlı kişilere uygulanabilirliği, daha az seçici nakil uygulanması, graftın yaşam süresinin artması ile malignite ve **enfeksiyonlar** ön plana geçmeye başladı

- Hastanın nakil türü
- Transplantasyon sonrası bulunduğu dönem
- Transplantasyon öncesi enfeksiyon durumu
- Viral serolojik durumlar

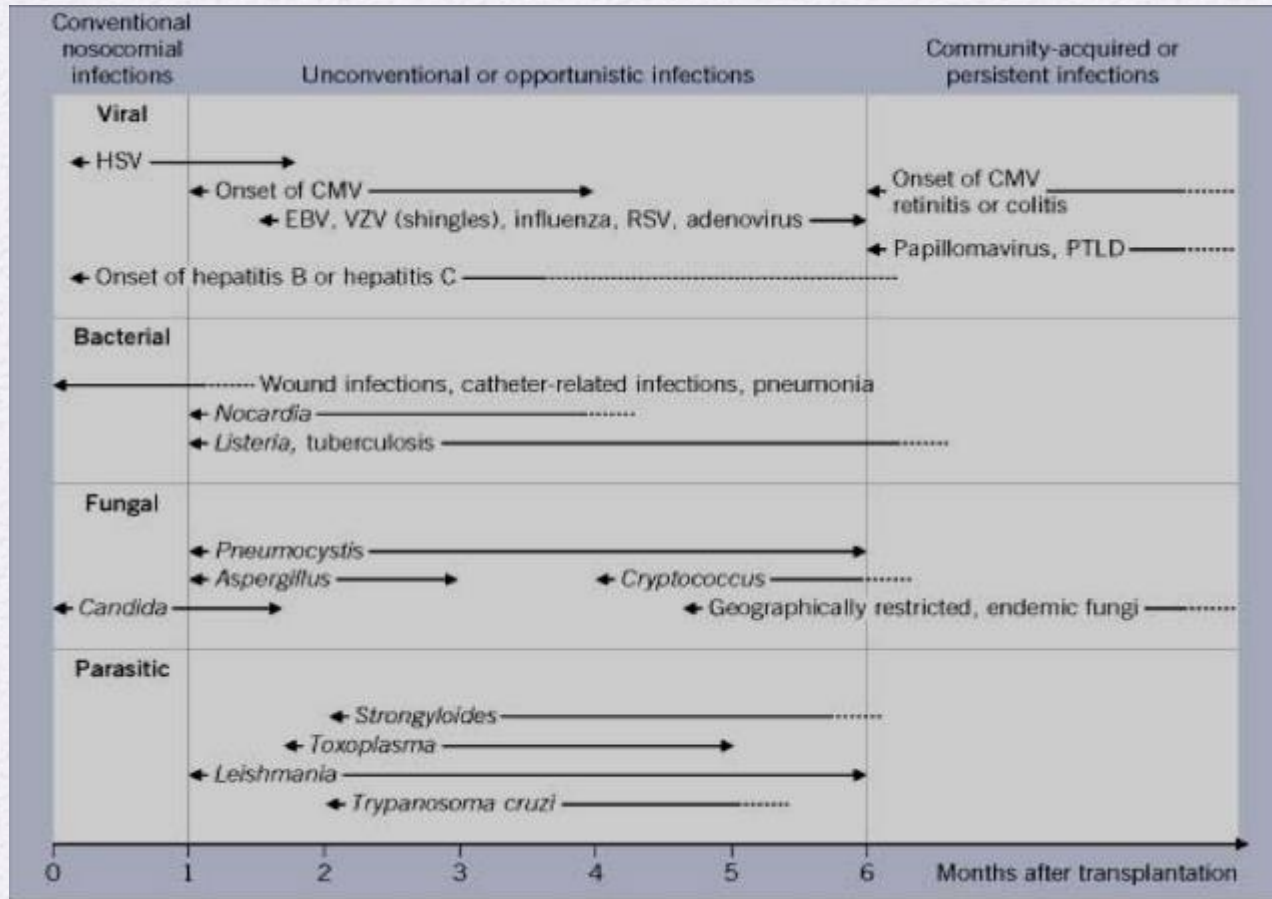
Kan/Kemik İliği Nakli Enfeksiyon Takvimi



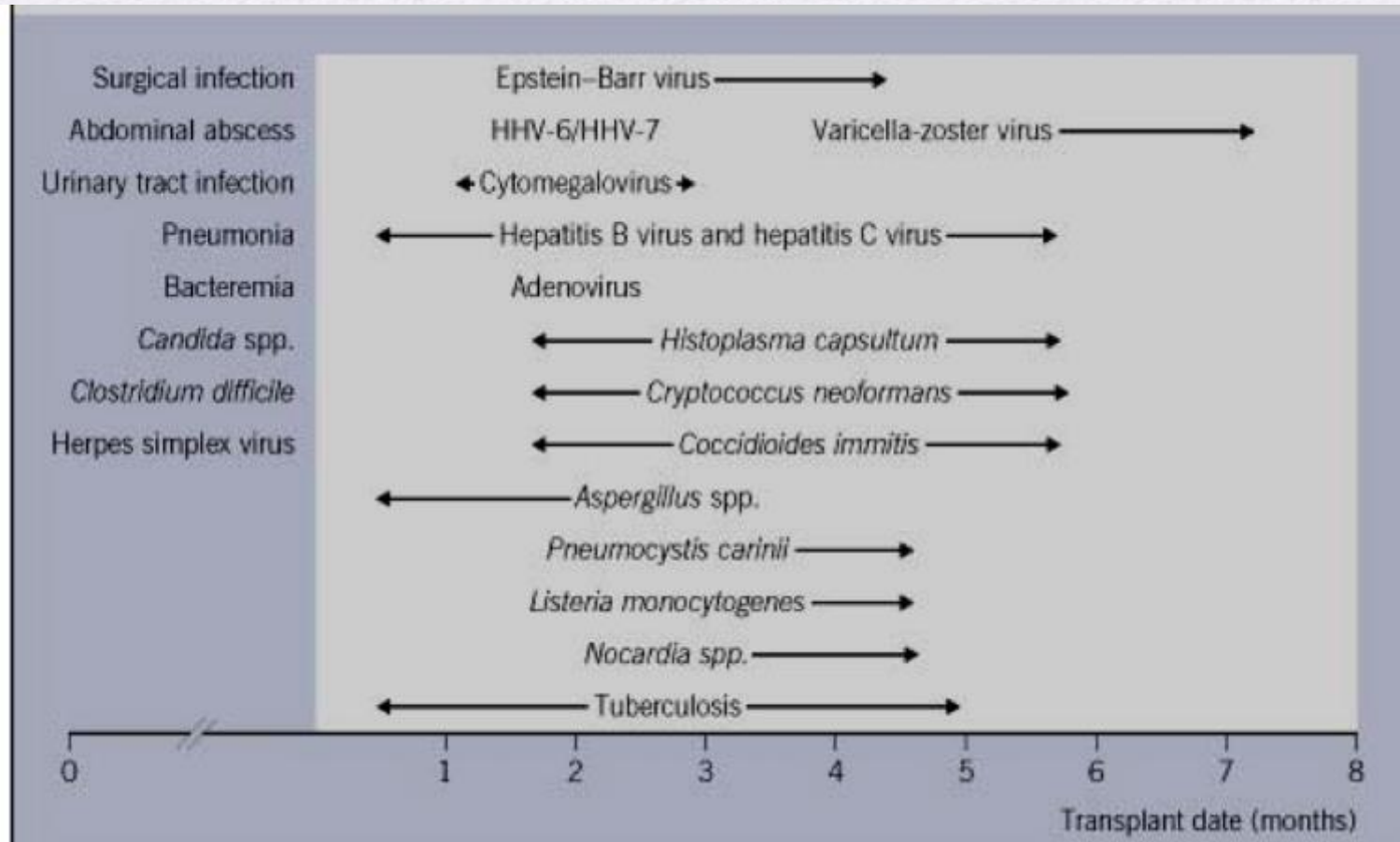
Kan/Kemik İliği Nakli Enfeksiyon Takvimi



Solid Organ Naklinde Enfeksiyon Takvimi



Karaciğer Naklinde Enfeksiyon Takvimi



Transplantasyon Hastalarında Enfeksiyon Hastalıklarında Sorunlar

1. Hem toplum kökenli etkenler, hem de oportunistik ajanlar etken olabilir
2. Solunum semptomları hızla ilerler, acil durum olabilir
3. İmmunsupressif tedavi nedeni ile enflamatuvar yanıtın bozulması semptom, klinik ve radyolojik bulgularda değişikliğe neden olur

Transplantasyon Hastalarında Enfeksiyon Hastalıklarında Sorunlar

3. Ateş görülmeyebilir %40

4. Ateşin nedeni enfeksiyon dışı nedenler olabilir

5. Klinik bulgu verdiğinde tablo çok ilerlemiş olabilir

6. Anatomisinin nakil ile bozulmuş olması fizik muayene bulgularını değiştirebilir

Bu nedenle radyolojik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olabilir

Transplantasyon Hastalarında Enfeksiyon Hastalıklarında Sorunlar

7. Serokonversiyon gecikmiş olabileceğinden serolojik testler akut enfeksiyonda yardımcı olamayabilir

Profilaksi amacı ile latent enfeksiyonu göstermede gerekli olabilir

Mikrobiyolojide PCR gibi testlere ihtiyaç duyulabilir

Transplantasyon Hastalarında Enfeksiyon Hastalıklarında Sorunlar

8. Tanı koymak için doku biyopsisi ihtiyacı olabilir ve bunun da geç kalmadan erken dönemde yapılması gerekebilir
9. Lokal enfeksiyonlar için cerrahi gerekebilir
10. İlaç etkileşimleri nedeni ile ilaç seçimi kolay değil
11. Sık hastane yatışı ve tedavi nedeni ile ilaç direnci sorun

CMV

- Organ alıcılarında ve KİT uygulanmış hastalarda morbidite ve mortalite nedenidir
- Organ reddine neden olabilir
- Böbrek nakli yapılmış kişilerde akut rejeksiyon ve CMV ilişkisine bakıldığında CMV enfeksiyonunda RR 1.6 ($p=0.02$)
CMV Hastalığında RR 2.5 ($p=0.01$)
Kronik rejeksiyon da belirgin ilişkili tespit edilmiş ($p=0.038$)

- Viremi saptanmasa da organda replikasyonun devam ettiği görülmüştür

CMV etkeninin yol açtığı hastalık ve enfeksiyonun dışında indirekt etkileri de mevcuttur

1. İmmun modulator etki

Bakteriyel, fungal, viral enfeksiyonlarda artmış risk

Aspergillus, *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia*, HHV-6, HHV-7 enfeksiyonlarına zemin hazırlar

2. EBV ilişkili post transplant lenfoproliferatif hastalık

3. Kardiyovasküler olaylar

CMV İndirekt Etkileri

- 4. Nakil sonrası başlayan diabetes mellitus
- 5. İmmün yaşılanma
- 6. Akut rejeksiyon
- 7. Mortalite

CMV İndirekt Etkileri

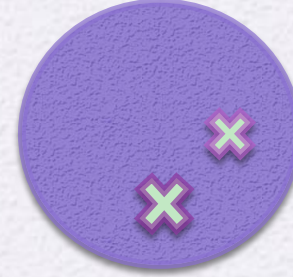
7. Kronik allograft nefropati ve/veya böbrek nakli sonrası allograft kaybı
8. Karaciğer nakli sonrası Hepatit C virüs alevlenmesi
9. Karaciğer nakli sonrası hepatik arter trombozu
10. Kalp nakli sonrası allograft vaskulopati
11. Akciğer nakli sonrası bronşiolitis obliterans

CMV

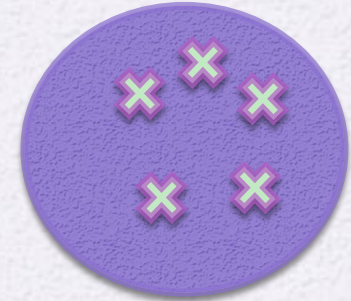
- Tüm dünyada yaygın bir virüstür
- Diğer Herpes Virüs ailesi üyeleri gibi primer enfeksiyonu takiben latent enfeksiyon olarak seyredebilir, ancak reaktif olup, hastalığa neden olabilir

CMV Enfeksiyonu ve Hastalığı

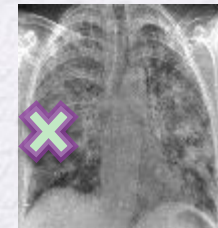
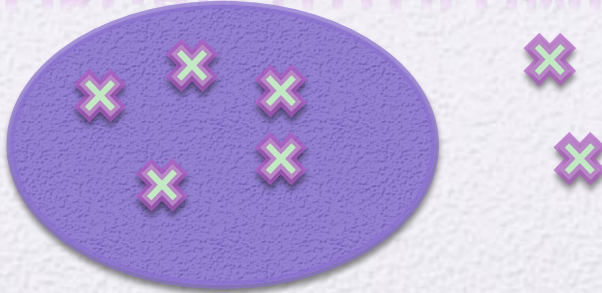
- **LATENT ENFEKSİYON**



- **AKTİF ENFEKSİYON**



- **ORGAN TUTULUMU – CMV HASTALIĞI**



CMV Enfeksiyonu

- CMV primer veya akut enfeksiyonu iyileştikten sonra latent enfeksiyon gelişir
- Semptomatik enfeksiyon latent enfeksiyonun aktivasyonu veya yeni ekzojen suş ile reenfeksiyon şeklinde kendini gösterebilir
- Reaktivasyon riski sistemik immunsupresyon durumunda en yüksektir

CMV Enfeksiyonu

- **Aktif CMV Enfeksiyonu:** Semptom ve bulgular olmadığı halde CMV replikasyonu, kanda veya vücut sıvısında virüsün izolasyonu veya viral antijenlerin veya proteinlerin tespiti

CMV Hastalığı

- Klinik bulgular ile uyumlu olarak CMV enfeksiyonun tespiti
- CMV Sendromu veya
- Doku İnvaziv CMV Hastalığı formunda

CMV Hastalığı

- **CMV Sendromu:** Dokuda invaziv hastalık bulgusu olmadan ateş, üşüme, titreme, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, atipik lenfositoz gibi bulguların varlığında CMV virüs replikasyonu varlığıdır

CMV Sendromu

1. En az iki günden uzun süren 38°C üstü ateş
2. Yeni ortaya çıkan veya artmış üşüme, titreme, yorgunluk
3. 24 saat ara ile iki ayrı ölçümde tespit edilmiş lökopeni veya nötropeni

“klinik bulgu yok iken >4000 hücre/mcL, bulgu gelişince < 3500 hücre/mcL olması”

“klinik bulgu yok iken <4000 hücre/mcL, klinik bulgu varlığında %20’den fazla azalma”

“klinik bulgu varlığında nötrofil sayısının <1500 hücre/mcL’e düşmesi veya klinik bulgu öncesi <1500 hücre/mcL ise, sonrasında %20’den fazla azalma”

CMV Sendromu

4. Atipik lenfosit >% 5

5. Trombositopeni

“semptom öncesi 115.000 hücre/mcL üzerinde iken semptomlar ile 100.000 hücre/mcL altına inmesi

veya

115.000 hücre/mcL altında ise %20’den fazla azalma

6. AST, ALT 2X dan fazla artış

İkiden fazla semptom varlığı ve CMV Viremisi tespit edilirse

Doku İnvaziv CMV Hastalığı

- **İnvaziv CMV Hastalığı:** Enterit, kolit, hepatit, nefrit, pnömoni, menenjit, ensefalit, hepatit gibi organ tutulumu ile seyreden klinik semptom ve bulgu varlığı

Doku İnvaziv CMV Hastalığı

- Böbrek nakli alıcılarında en sık görülen klinik tablo gastrointestinal hastalık
- Akciğer nakli alıcılarında en sık pnömoni tablosu

KKİT Organ Tutulumu

- KKİT sonrası en sık CMV ile ilişkili olarak en sık

İntersitisyel pnömoni(%63)

Gastroenterit(%26)

Hepatit, daha az sıklıkla CMV retinit(%5) ve ensefaliti görülebilir

- CMV hastalığında lokal tutulum olduğunda ateş en sık

bulgu olmasına karşın yüksek doz immünsüpressif tedavi

alanlarda görülmeyebilir

- Enterit ve /veya Kolit: Bulantı, kusma, ishal ve /veya karın ağrısı
- Hepatit: CMV viremisi ile seyreden, başka nedene bağlanamayan AST, ALT artışı
- Pankreatit: CMV viremisi varlığında, amilaz ve lipaz artışı ile seyreden karın ağrısı

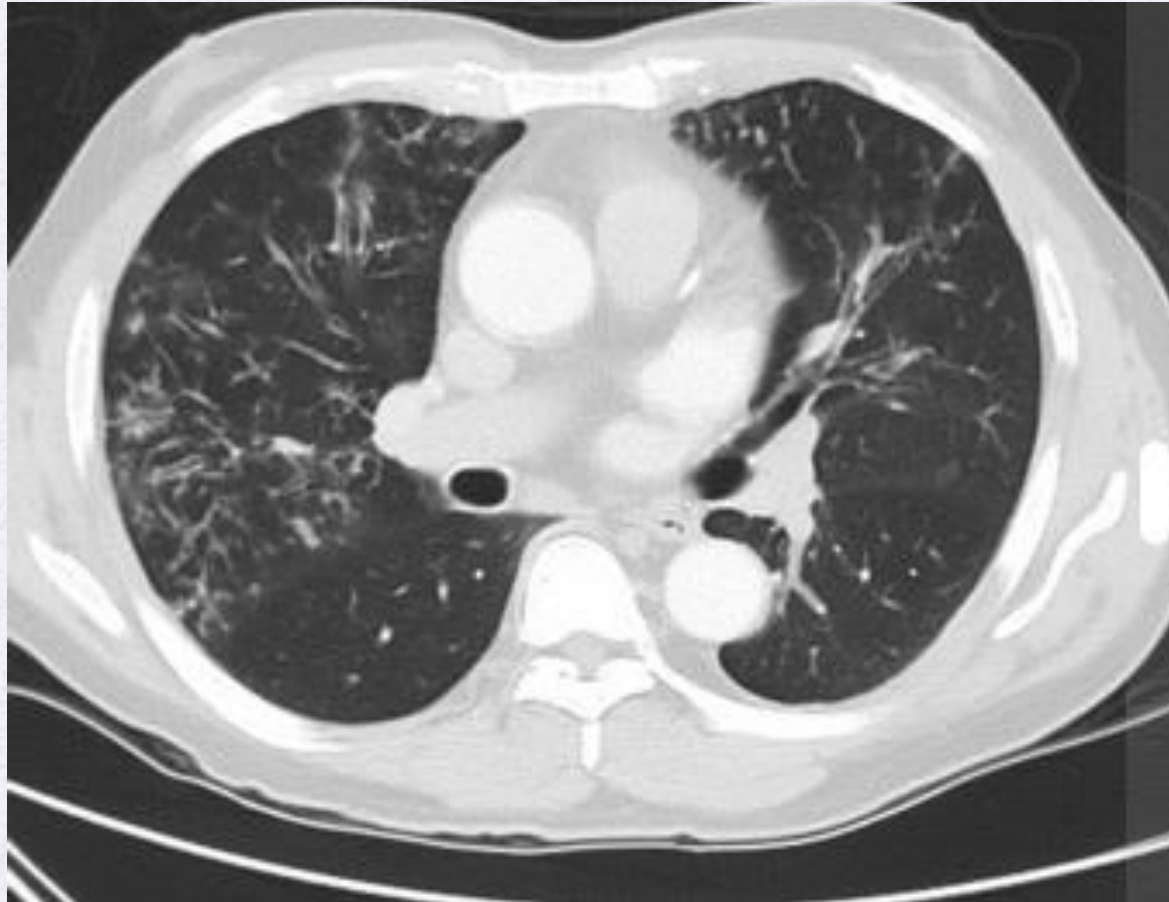
- Pnömoni: Düşük düzeyde ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, radyolojik görüntülemelerde pulmoner infiltrasyonlar varlığında

BAL'da CMV tespit edilmesi

Pulmoner görüntü değişkendir









Akciğer

- Akciğer naklinde CMV enfeksiyonu ve rejeksiyon benzer kliniktedir

- Semptomların çıkış zamanı ayırıcı tanıda önemlidir
- ✓ CMV enfeksiyonu nakil sonrası 2. haftadan önce nadirdir

Genellikle viremi ve CMV pnömoni başlangıcı, profilaksi almayan hastalarda 40-55. günler, profilaksi alanlarda 3. aydan sonradır

- ✓ Rejeksiyon ise daha ziyadede erken dönemde görülür

- Meningoensefalit: BOS'da CMV varlığı eşliğinde baş ağrısı, ense sertliği, şuur değişikliği, paralizi
- Retinit: Göz hekiminin bildirdiği retinal ödem veya kanama
Retinal kanama veya kanama olmaksızın bir veya birden fazla ayrı retinal ödem odağı, nekroz şeklinde veya fundoskopik muayende retinal damarların enflamasyonu olarak görülebilir

-

CMV Retiniti

Santral retinal nekroz

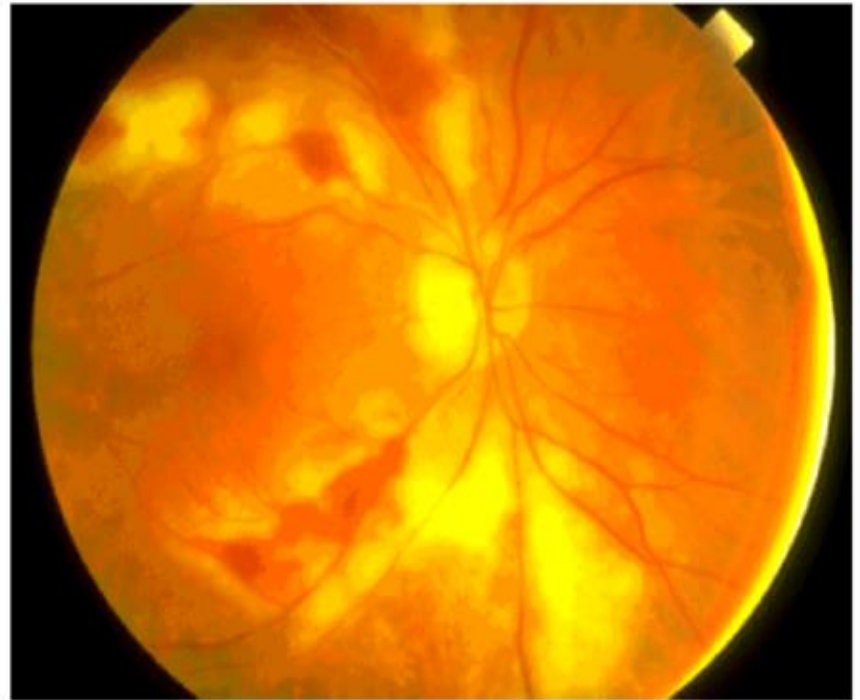


Figure 1: The picture is showing perivascular haemorrhage and exudates characteristic of CMV retinitis. This is often described as "Cottage Cheese with Tomato Ketchup" appearance.

- Nefrit: Böbrek biyopsi örneğinde CMV enfeksiyonu histolojik veya mikrobiyolojik bulgusu varlığında renal disfonksiyonu bulunması

Böbrek nakli Rejekt ? Nefrit?

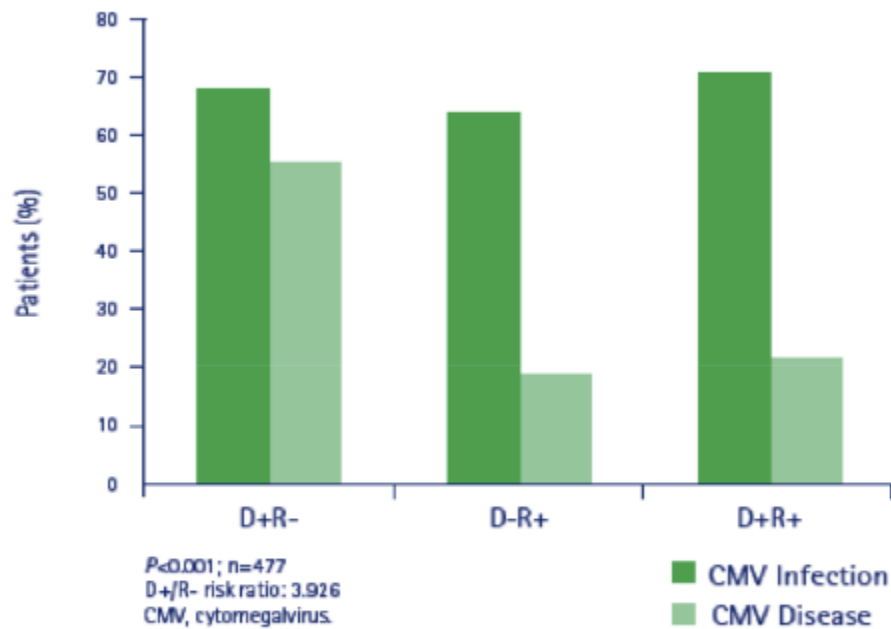
CMV Enfeksiyonu

- CMV Seropozitif vericiden organ nakli
- CMV Seropozitif kan donorundan kan ürünü transfüzyonu
- Seropozitif alıcıdaki latent enfeksiyonun reaktivasyonu
- CMV enfekte birey ile yakın temas ile ortaya çıkar

CMV Enfeksiyonu Riskini Belirleyen Durumlar

1. Nakil edilen ve veren kişilerin serolojik durumu

Risk	Seroloji
Yüksek Risk	V (+) / A (-)
Orta Risk	V (-) / A (+)
Düşük Risk	V(-) / A (-)



*477 renal transplant alıcısı ile yapılan bir çalışmada, nakil sonrası ilk **100 günde** CMV enfeksiyonu ve hastalığı gelişme riski

- Alıcı ve donörün transplantasyon öncesi CMV serolojik durumu

Allojenik transplantasyonda verici ve alıcının HLA uyumsuzluğu

CMV reaktivasyon insidansı seropozitif allojenik alıcıda % 70, seropozitif otolog alıcıda % 45 dir

- Seronegatif hastalar dış kaynaktan enfeksiyonu kapmadıkları sürece en az risk altındaki hastalardır
- Ancak seronegatif alıcıda seropozitif donörden transplantasyon yapılması veya taramamış kan ürünü verilmesi söz konusu ise CMV enfeksiyonu geçirme riski %40 tır

2. Nakil yapılan organ tipi

CMV yavaş çoğalan bir virüs ancak KİT'de yarılanma ömrü

1.5 gündür

Akciğer ve ince bağırsak, el, yüz gibi kanlanması fazla organlarda risk daha yüksektir

Akciğer, ince bağırsak > pankreas, kalp > böbrek

- KİK nakli sonrası 30-100.günler arası engrafman döneminde

halen ciddi immun yetmezlik mevcuttur

- 100. gün ile 18. ay arasında engrafman sonrası dönemde

kronik graft versus host hastalığı olanlarda ve hazırlık rejimi T

hücre depleasyonu yapacak şekilde verilenlerde bağışıklığın

yavaş düzelmesinden dolayı CMV enfeksiyonu izlenir

3. İmmünsüpresyonun tipi ve kullanılan ajanlar

- İn vitro , in vivo T hücre depleasyonu gibi hazırlayıcı rejimler
- T hücre depleasyonu uygulanmış alograft, otograftlar ve antitimosit globulin gibi anti T hücre stratejileri uygulanması

- Mikofenolat mofetil tedavisi
- Graft versus Host hastalığında tek başına steroid kullanımı da risk faktörüdür

4. Sepsis

5. Diğer Herpes virüs etkenleri ile enfeksiyon

6. Uzun ve karışık cerrahi işlem CMV aktivasyonu riskini arttırır

Nakil Öncesi

- Alıcı ve vericinin CMV serolojisine mutlaka bakılmalıdır
- Anti CMV Ig G'e bakılır

Yanlış pozitif Anti CMV Ig M

Yakın dönemde kan ürünü verilenlerde veya 12 aydan küçük çocuklarda yanlış pozitif Anti CMV Ig G

Nakil öncesi hazırlıkta negatifken, nakile kadar süre varsa test tekrar edilmelidir

Nakil Sonrası

- Nakil sonrası aktif enfeksiyonu tespit etmede serolojinin yeri yoktur
- Seronegatif kişilerde nakil sonrası duyarlılığın aynı seyredip seyretmediğini göstermede etkili olur
- Kan ve idrarda viral kültürün duyarlılığı düşüktür

Preemptif Tedavi

Aktif CMV Enfeksiyonu

Semptom ve bulgulara bakılmaksızın CMV viremi tespiti

Amaç doku tutulumu olmadan ilerlemesini engellemektir

İmmünsupresyonu azaltmak ve antiviral vermek

CMV Reaktivasyonunu Takiben Hastalığın Gelişimini Engelleyen (Preemptif) Yaklaşım

- Vericisi seropozitif tüm alıcılarda, haftalık CMV antijenemi veya viral eksresyonu izleme şansı olan merkezlerde, yüksek riskli hastalar taranarak antijenemi bulguları sonucuna göre gansiklovir başlanır

- Viral yük tayini CMV enfeksiyonu ve hastalığının takibi ve tanısında önemlidir

QNAT ve antijenemi testi bu konuda önemlidir

CMV pp65 antijenemi testi semikantitatif bir testtir

Hastalığın tanısında, preemptif tedavi başlamada, tedavi yanıtının takibinde yararlıdır

- Nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ altında ise sorun olabilir
- Kan alındıktan 6-8 saat içinde bakılmalıdır
- Hasta kanlarını toplayıp, belirli merkeze gönderenler için

QNAT tercih edilmelidir

- **QNAT:** Tanıda, preemptif stratejide, tedavi yanıtı izlemede

kullanılır

Pahalı bir test

Plazma ve kanda da bakılabilir, kanda daha erken dönemde

tespit edilir

Farklı teknikler, hazırlama protokolleri farklı, standardizasyon sorun

- IU/mL standardize ölçümler için kullanılan birimdir
- Kopya/mL standardize edilmeyen ölçümler için kullanılır

- Kabul gören PCR eşik değeri yok
- 1000 IU/ml ? 5×10^6 IU/ml ? 9120 IU/ml, organda 20.893 IU/ml?
- Değerlendirmede klinik karar ve 3 kat/ düşük viral yükte 5 kat artış önemlidir

- Shell-vial viral kültür insan fibroblast hücrelerinde immediate erken antijene karşı monoklonal antikörlerin kullanılarak viral enfeksiyonun tespitine dayanır

KKİT Koruyucu Yaklaşım

- Seronegatif alıcıda seronegatif vericilerden KKİT veya organ nakli uygulanması
- Seronegatif kişilere lökosit filtreli kan ürünü veya CMV seronegatif donordan hazırlanmış kan ürünleri kullanmak
- Uygunsuz vericinden yapılmış KİT nakillerinde profilaksi önerilir

Profilaksi – Preemptif Yaklaşım

Korunma

- Yüksek riskli allojenik transplantasyon uygulanmış hastalarda engraftman dönemi ile gansiklovir 2x5 mg/kg IV verilmesi önerilir

Mutlak nötrofil sayısı 1000 / μ L olduğunda haftada 3 defa 5 mg/kg IV dozda gansiklovirin transplantasyon sonrası 84 yada 120. güne kadar uzatılmasını önerilmiştir

KKİT Preemptif Tedavi

- CMV hastalığı riski otolog kemik iliği alıcılarında düşüktür, dolayısıyla CD34 seçilmiş graft alıcıları yada fludarabin, 2-CDA veya alemtuzumab alan yüksek risk grubundaki hastalar haricinde bu grupta CMV taraması yapılmasına gerek duyulmaz

KKİT Preemptif Tedavi

- Genel yaklaşımda preemptif tedavi ilk pozitif test sonucundan transplantasyon sonrası 100.güne kadar verilir, bu süre de ortalama 6-8 haftadır
- İndüksiyon dozu viral yükte azalma gösterilene kadar devam edilmelidir. Genelde tedavide gansiklovir kullanılır
- İndüksiyon tedavisi 7-14 gün, 2x5 mg/kg IV gansiklovir
- İdame tedavisi haftada 5-7 gün, günde 5 mg/kg IV gansiklovir veya 900 mg/g oral valgansiklovirdir

KKİT Preemptif Tedavi

- Otolog transplantasyonda seropozitif alıcılarda 7 gün yada viral yük düşmeye başlayana kadar 2x5 mg/kg IV gansiklovir tedavisini takiben 14-21 gün 5mg/kg/g IV gansiklovir tedavisi önerilir

Geç CMV Aktivasyonu

Merkezlerde gansiklovir ile preemptif yaklaşımın benimsenmesi

CMV ilişkili enfeksiyonun başlama zamanı 3-4.aya çıkmıştır

- Özellikle allojenik kemik iliği transplantasyonu hastaları
- Graft versus host hastalığı
- Sık erken aktivasyon atağı
- 100.günden sonra devam eden lenfopeni
- CMV seronegatif vericiden örnek alınması **geç aktivasyon** için

risk

KKİT Preemptif Tedavi

- Bu nedenle yüksek riskli hastaların taranması 100.günden sonra da, 270 güne kadar sürdürülmelidir
- Ancak özellikle GVH hastalığı için sekonder tedavi gerekli ise, kortikosteroid dozu 1 mg/kg'dan fazla ise ve CMV reaktivasyon öyküsü mevcut ise preemptif tedavi amaçlı takip uzatılabilir

- Hastaların CMV antikor titresinde, antijenemide ve kantitatif PCR titrelerinde 4 kat ve üzeri artış, bazı kaynaklarda 3 kat değişiklik transplantasyon sonrası aktif enfeksiyonu tanısında koymada ve antiviral tedavi başlamada kullanılır
- Preemptif tedavide CMV DNA PCR'da veya pp65 antijenemide ardışık 2 pozitif sonuç preemptif tedavi başlamak için uyarıcıdır

Solid Organ Naklinde Korunma- Profilaksi

- Profilaksi ve preemptif tedavi seçeneği mevcut
- V(+)/A(-) durumlarda böbrek ve karaciğer naklinde profilaksi de, preemptif tedavi de kullanılabilir
- V(+)/A(-) kalp ve akciğer, pankreas, el-yüz, bağırsak naklinde profilaksi tercih edilir

- Seropozitif alıcılar için böbrek, karaciğer, kalp naklinde iki yol da kabul edilebilir
- Preemptif tedavi seropozitif hastalarda diğer nakillerde çalışılmamıştır

- Antilenfosit tedavi alanlar, rituximab, bortezomib gibi yüksek risk altındakilerde de profilaksi tercih edilebilir
Sirolimus ve everolimus gibi rapamycin inhibitörleri alanlarda risk düşüktür
- Profilaksi alanlar ve semptomu olmayanlarda rutin CMV takibinin yararı gösterilememiştir

V(+)/ A(-) Profilaksi

- Böbrek naklinde profilaksi süresi 6 ay
- Karaciğer, kalp, pankreas naklinde 3 – 6 ay arası
- 3-6 ay kararı antilenfosit antikor indüksiyon tedavisi dahil

immünsupresyonun ağırlığına göre değişir

- Akciğer naklinde 6-12 ay
- El, ayak nakli ve bağırsak naklinde en az 6 ay profilaksi verilir

A(+) Profilaksi

- Böbrek, pankreas, karaciğer, kalp naklinde 3 ay
- Ağır immun supresyon alanlarda, kanlanması fazla

organ nakillerinde 3-6 ay arası

Akciğer naklinde minimum 6 ay

V (+) / A (+) olduğu grupta CMV hastalığı gelişme riski

daha fazladır

V (-) /A (-) Profilaksi

- Risk düşüktür, rutin profilaksi önerilmez
- Lökodepleted veya CMV seronegatif kan ürünleri

verilmelidir

Fazla kan transfüzyonu yapılanlarda haftalık takip yararlı olabilir

Diğer herpes virüslere karşı asiklovir gibi profilaksiler düşünülebilir

Profilaksi ilaç

- Böbrek naklinde : Valgansiklovir 2 X 900 mg (Renal doz ayarı ile), IV gansiklovir, Yüksek doz valasiklovir
 - Pankreas naklinde: Valgansiklovir, IV gansiklovir
 - Karaciğer naklinde: IV gansiklovir veya valgansiklovir
- Kalp, akciğer, bağırsak, el ve kol, yüz naklinde valgansiklovir, IV gansiklovir ile CMV Ig verilebilir

Preemptif Tedavi

- Azotioprin veya mikofenolat gibi antimetabolit immunsupressanları azaltmak ya da kesmek
- Bir hafta sonra PCR tespiti
- Viremi devam ediyorsa antiviral eklemek

Preemptif Tedavi

- Hemen antiviral verme kararı ?
- İmmunsupresyonun ağırlığı (özellikle rejeksiyona karşı tedavi alanlarda, hücresel deplezyon indüksiyon immünsupressif tedavi alanlarda)
- CMV Seronegatif alıcı durumunda hastalık hızla ilerleyebileceği için aktif davranılabilir

Preemptif Tedavi

- Üç veya dört hafta boyunca haftalık CMV DNA takip edilebilmeli

Kan veya plazma , aynı örnekten çalışılmalı

Bazı durumlarda tedavi bitimi sonrası 2-3 hafta preemptif tedavi verilebilir

Takiplerde eşik değere ulaşır ulaşılmaz tedavi verilmelidir

- Vireminin düzelmesi ile antimetabolit hemen başlamak yerine daha düşük düzeyde başlamak uygundur
- Hastalık tekrarlırsa antimetaboliti kesmek uygun olur

Rejeksiyon Sırasında

- Organ reddi durumunda anti lenfosit antikor alan hastalarda veya yüksek steroid alanlarda 1-3 ay için profilaksi veya preemptif tedavi tekrar başlanmalıdır

CMV Hastalığı

- Klinik ve etkenin tespiti
- Doku tutulumu SSS ve retina tutulumu haricinde doku örneklerinde CMV tespitine dayanır
- Biyopsi materyalinde immunohistokimyasal yöntem ile inklüzyon cisimciklerinin veya viral antijenlerin tespiti önerilir

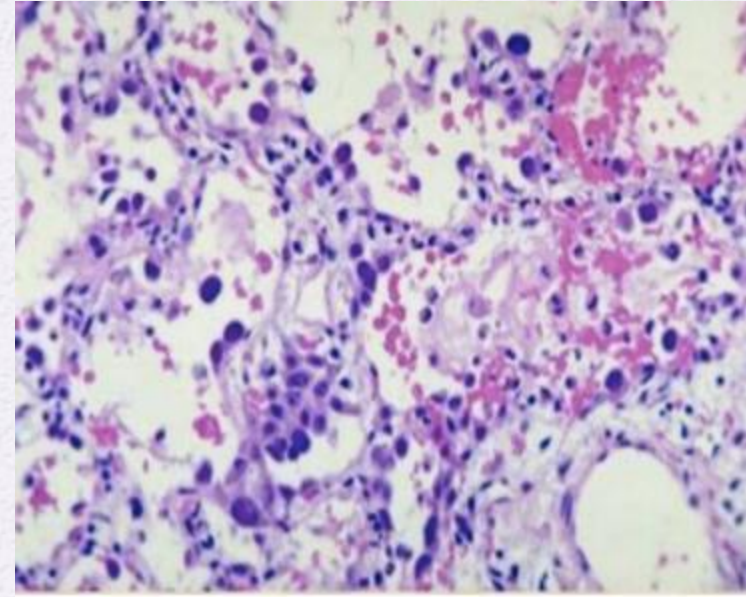
- Hücre ve çekirdekte büyüme
- Sitoplazmada viral replikasyon

boyunca üretilmiş CMV

nükleoprotein agregatlarını

gösteren bazofilik veya amfofilik

sitoplazmik inklüzyonlar



- Histopatolojik testin duyarlılık ve özgüllüğü CMV

özgül komplementar problemler ve erken CMV antijenlerine karşı antikorların immunohistokimyasal testi ile artırılabilir

- Özellikle gastrointestinal tutulumda ve akciğer naklinde pnömonide kan viral yükü düşük olabilir

- Gastrointestinal tutulumda shell-vial veya viral kültür gönderilir

Geleneksel viral kültürler pahalı ve düşük duyarlılıkta olduğu için nadir kullanılır

- BAL örneklerinde pozitif PCR veya hücre kültürü pnömoniden ziyade viral dökülmeyi de gösterebilir

Yüksek viral yük duyarlılığı artırır

- CMV tespitiinde Shell- vial ve plak ölçümü de kullanılmış, ancak solunum örneklerinde moleküler ölçüm ve validasyon

henüz yapılmamıştır

- İmmunohistokimyasal boyama kullanılmış

Tedavi

CMV sendromu veya organ tutulumu olsun hepsi tedavi edilir

Sendrom veya organ tutulumu oluşu tedavi seçeneğini
değiştirmez

Ancak GIS tutulumu mevcut ise IV gansiklovir ile indüksiyon
tedavisi başlamak daha uygun olacaktır

Antiviral tedavi seçimi

1. Hastalığın ciddiyeti
2. Başlangıç viral yük
3. Oral ilacı tolere edebilmesi
4. IV tedaviyi evde uygulayabilmesine göre değişir

Tedavi

- Ciddi CMV Hastalığı değilse

Valgansiklovir 2x900 mg veya IV Gansiklovir 2X5 mg/kg
başlanabilir

Ardışık gansiklovirden valgansiklovire geçilebilir

En az iki haftalık tedavi sonrasında, ardışık 2 negatif

CMV DNA sonucu ile tedavi kesilebilir

Ortalama 14-28 gün tedavi sürer

- Tedavi başlangıçta CMV IgG negatif ise
- Yüksek viral yük mevcut ise
- Ağır immun supresyonda
- Akciğer ve kalp nakli alıcılarında
- GIS doku tutulumunda uzatılabilir

- Bu grup hastaya günde bir valgansiklovir ile 1-3 ay sekonder profilaksi verilebilir

Bu grup hastada viral yük de takip edilebilir

- Ciddi CMV hastalığında immunsupressif tedavinin azaltılması, antimetabolit immünosupressanların kesilmesi önerilir
- CMV düzelse bile tekrar başlanmaz, fazla immun supresyonun göstergesi kabul edilir
- Rejekt olasılığı yüksek olanlarda düşük dozda başlanabilir

- Hastalık tedavi edilip, ilaçsız bir dönemden sonra tekrarlarsa yeni tedavi gibi tekrar verilir
- İmmunsupressif tedavi gözden geçirilir
- Akciğer ve kalp naklinde IVIG veya CMV IgG
- hipogamaglobulinemi durumunda düşünülebilir

AntiViral Tedavi

- Gansiklovir
- Oral Valgansiklovir
- IV Foscarnet
- IV Sidofovir

CMV DNA Polimeraz hedefi ile etkilidir

Preferred Drugs	Antiviral prophylaxis	Treatment	Side effects/Remarks
Valganciclovir	900 mg PO once daily	900 mg PO twice daily	Bone marrow suppression - Leucopenia
Ganciclovir IV	5 mg/kg once daily	5 mg/kg twice daily	Bone marrow suppression - Leucopenia
Alternative drugs	Antiviral prophylaxis	Treatment	Side effects/Remarks
Oral ganciclovir	1 g PO thrice daily	Not recommended	Leucopenia, high pill burden Induction of resistance
Valaciclovir	2 g PO four times daily	Not recommended	Only in kidney recipients Second line even in kidney SOT High pill burden
Foscarnet	Not recommended	60 mg/kg IV every 8 h or 90 mg/kg every 12 h	Used in high level UL97 mutant ganciclovir resistance Nephrotoxic
Cidofovir	Not recommended	5 mg/kg once weekly × 2, followed by q 2 weeks thereafter.	Used as alternative drug in UL97 mutant ganciclovir resistance Nephrotoxic

Başlangıç Tedavisi

- Pnömoni, meningoensefalit
- Yüksek viral yük
- Orta veya ciddi düzeyde GIS tutulumu varsa IV gansiklovir 5 mg/kg IV 2x1
- Lökopeni, trombositopeni, ishal yapabilir

- Hafif semptomu olanlara oral alabilcek ise valgansiklovir 2x 900 mg oral
- Biyoyararlanımı yüksek bir ilaçtır, ancak GIS tutulumunda emilim sorun olabilir
- Antiviralden fayda sağlamayanlarda CMV İmmunglobulin veya IVIG gerekebilir

Direnç?

Direnç Testi

- Eğer uygun tedavi altında giderek viral yük artıyorsa
- Rebound artış var ise direnç çalışılmalıdır

Dirençte genotip tayini yapılmalıdır

Dirençli ise

- CMV hastalığı ilerleyebilir
- Daha çok gansiklovir direncine bağlıdır

Böbrek nakli alıcılarında % 1-2 ve daha çok CMV V (+)/ A (-) olanlarda görülür

- Kronik immünsüpresyon ve yetersiz gansiklovir dozunda daha sık görülür
- DNA polimeraz geni üzerinde mutasyonlar olur
- Dirençli suşlar foskarnet ile tedavi olur, ancak gansiklovir dozu artırılması yeterli olabilir

- Genelde mutasyonlar gansiklovirin fosforilasyonu için gerekli UL97 fosfotransferaz ve viral polimeraz gen UL54 de olur
- Bir kısım gansiklovire direnç gösteren CMV hastalıklarında direnç görülmeyebilir

- UL97 mutasyonu düşük düzey direnç neden oldu

ise gansiklovir ile devam edilebilir

- Dozu 10 mg/kg IV 2x1 olarak verilebilir

- UL97 mutasyonu gansiklovire direncinde 5-10 kat artışa neden oluyorsa, Foscarnet 60 mg/kg IV 3x1 uygulanır
 - Veya 90 mg/kg IV 2x1 uygulanır
- (Özellikle yüksek viral yükü olan ve hastalığı kontrol edilemeyenlerde)

- Foskarnet ve gansiklovir direnci saptanırsa sidofovir verilebilir

- Ancak böbrek nakli hastalarında yüksek nefrotoksisite nedeni ile ancak çok zorunlu ise kullanılır

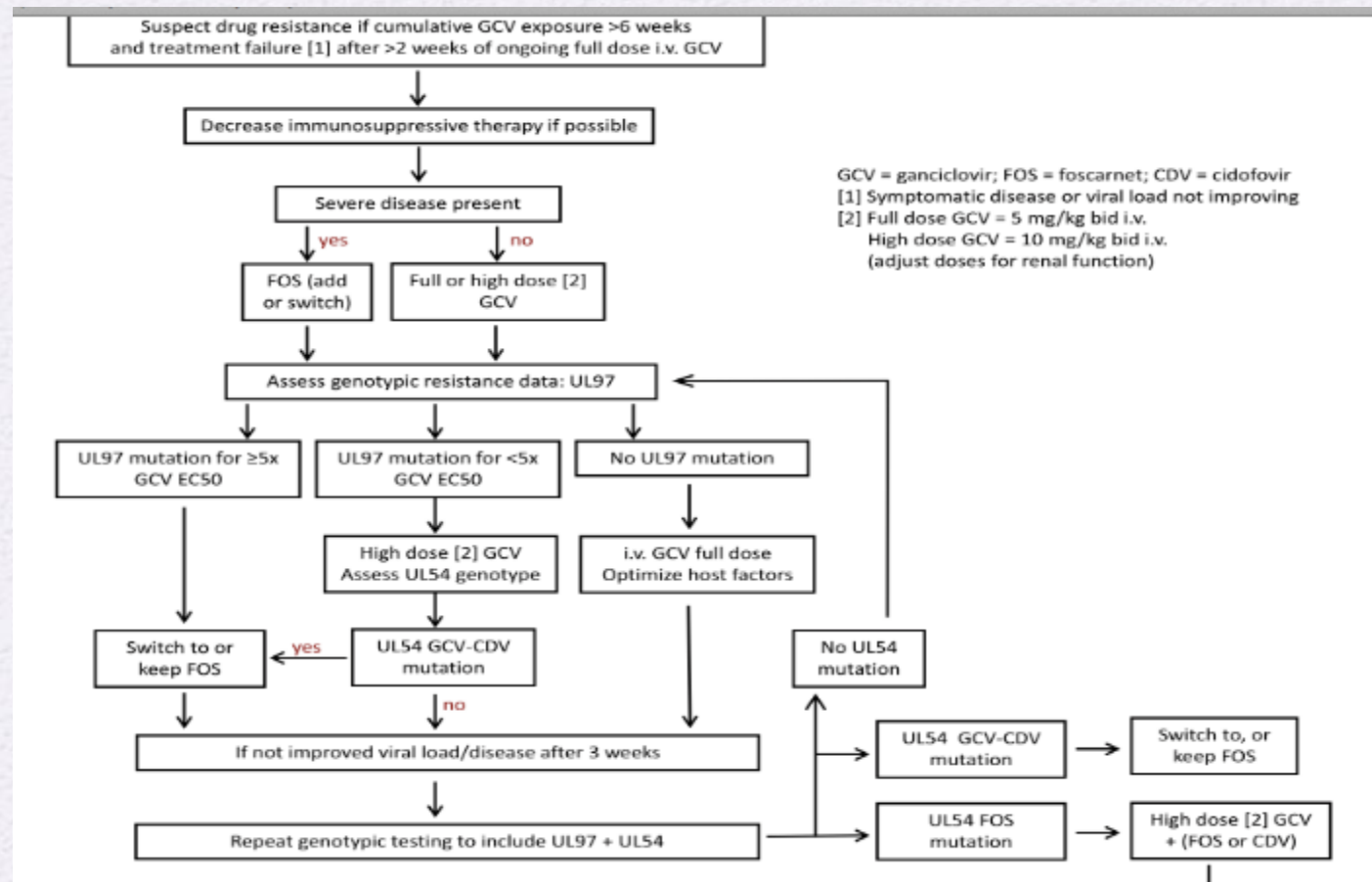
- Sidofovir bol hidrasyon gerekirse probenesid ile kullanılır

- UL54 mutasyonu var ise aynı zamanda sidofovire de direnç olabileceğinden sidofovir verilmez
- Letermovir diğer bir alternatif olup viral terminaz kompleks hedefleyerek enfeksiyöz CMV viryonlarının salınımını engeller
- Alojenik KKİT de profilakside FDA onayı almıştır

- UL97 VE UL54 her ikisine mutasyonunda tam etkili ajan yoktur
- Böyle hastalarda hızlıca anti-rejeksiyon immunosupressif tedavi kesilmelidir
- Ayrıca kalsinörin inhibitör ve prednizon dozunu da düşürmelidir

- Ciddi seyreden CMV pnömonisinde CYTOgam gibi

CMV immun globulin veya IVIG verilebilir



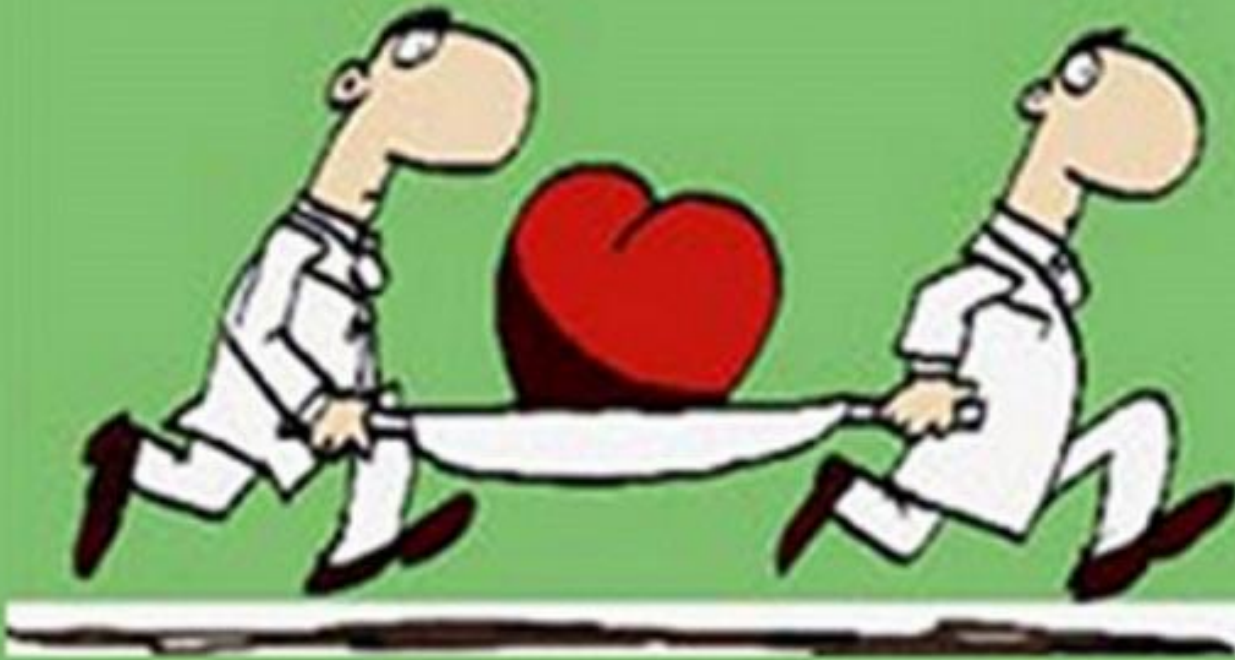
Yeni Ajanlar

- Klinik Çalışmalarda iki ajan mevcut
- 1. Maribavir UL97 kinaz inhibitör KKİT ve solid organ nakil

hastalarında dirençli hastalıkta kullanılması çalışılıyor

2. Brincidofovir sidofovirin lipid konjugatının oral biyoyararlanımı olan formu

Kemik iliği ve böbrek toksitesi yok. Böbrek nakli hastalarında profilakside çalışılıyor



TEŞEKKÜR EDERİM