



Yoğun Bakım Ünitesinde İnvazif Fungal İnfeksiyonlar

CMV İnfeksiyonu ve Tedavisi SOT YBÜ?

Dr. Gökhan AYGÜN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD



Herpesvirusların klasifikasyonu

Alt aile (Subfamily)	Genus	Human HV	Virus	Latent odağı	Sitopatik etkisi
Alfa	Simpleks	1	HSV-1	Nöron	Sitolitik
Alfa	Simpleks	2	HSV-2	Nöron	Sitolitik
Alfa	Varicello	3	VZV	Nöron	Sitolitik
Beta	Cytomegalo	5	CMV	Sekretuar gland, böbrek	Sitomegalik
Beta	Roseola	6	HHV-6	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif
Beta	Roseola	7	HHV-7	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif
Gamma	Lymphocrypto	4	EBV	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif
Gamma	Rhadino	8	HHV-8	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif

CMV yapı

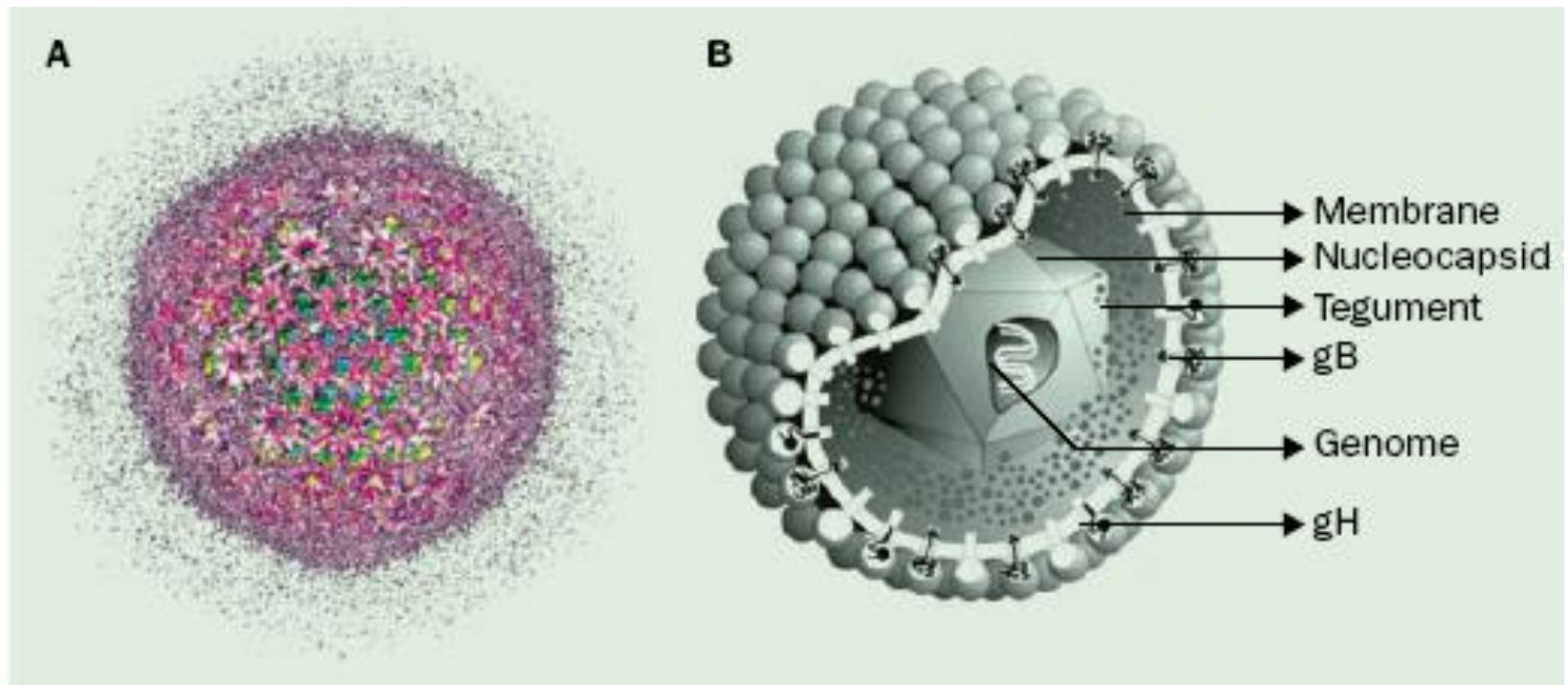
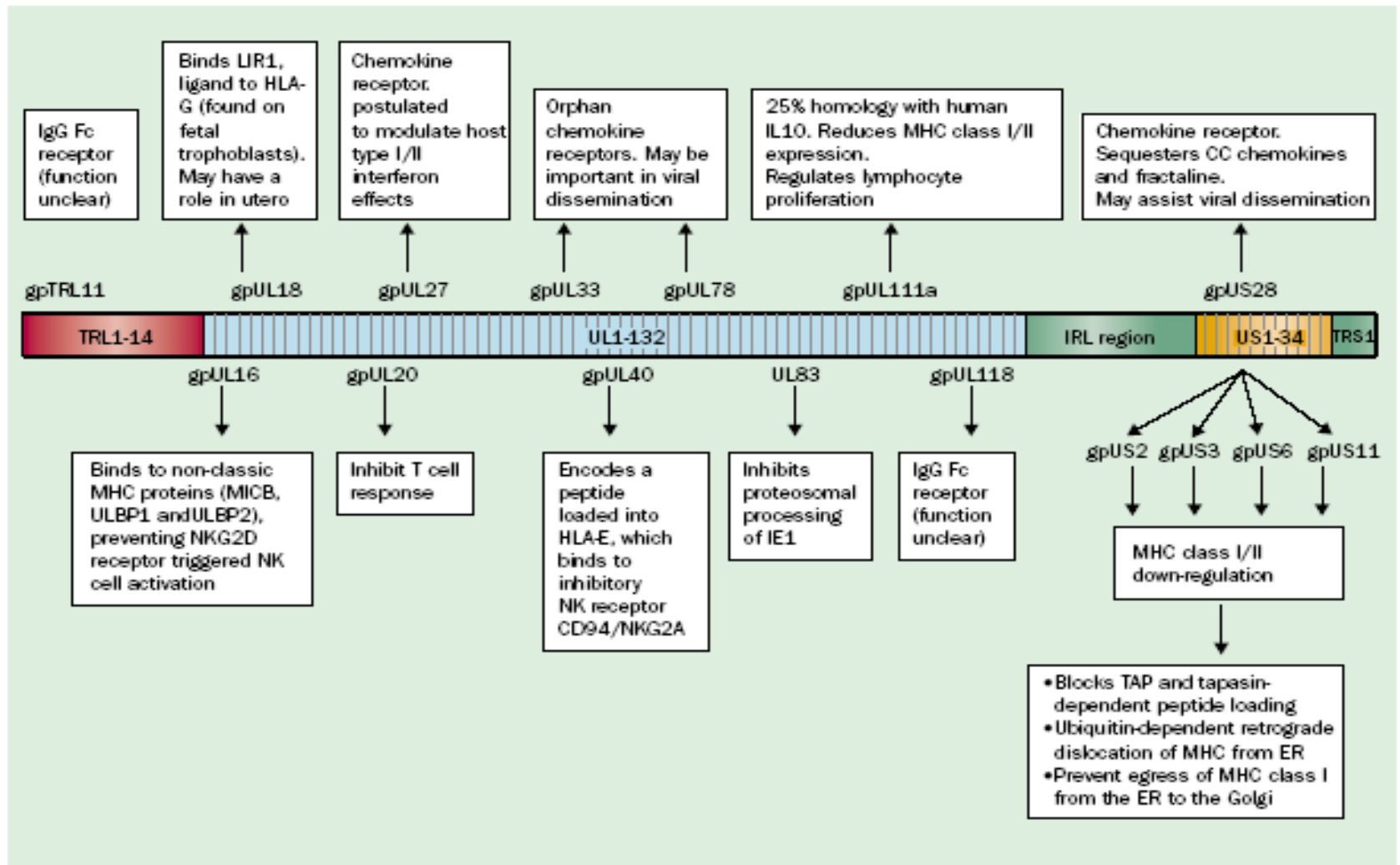


Figure 1. Human cytomegalovirus. (A) Shaded surface representation of 18×10^{-6} m resolution three dimensional reconstruction of icosahedrally ordered portion of intact human cytomegalovirus particle as viewed along a three-fold symmetry axis (adapted with permission from reference 2). (B) Virtual three-dimensional model, showing various components of the cytomegalovirus (reproduced with permission from Marko Reschke, <http://www.biografix.de/>).

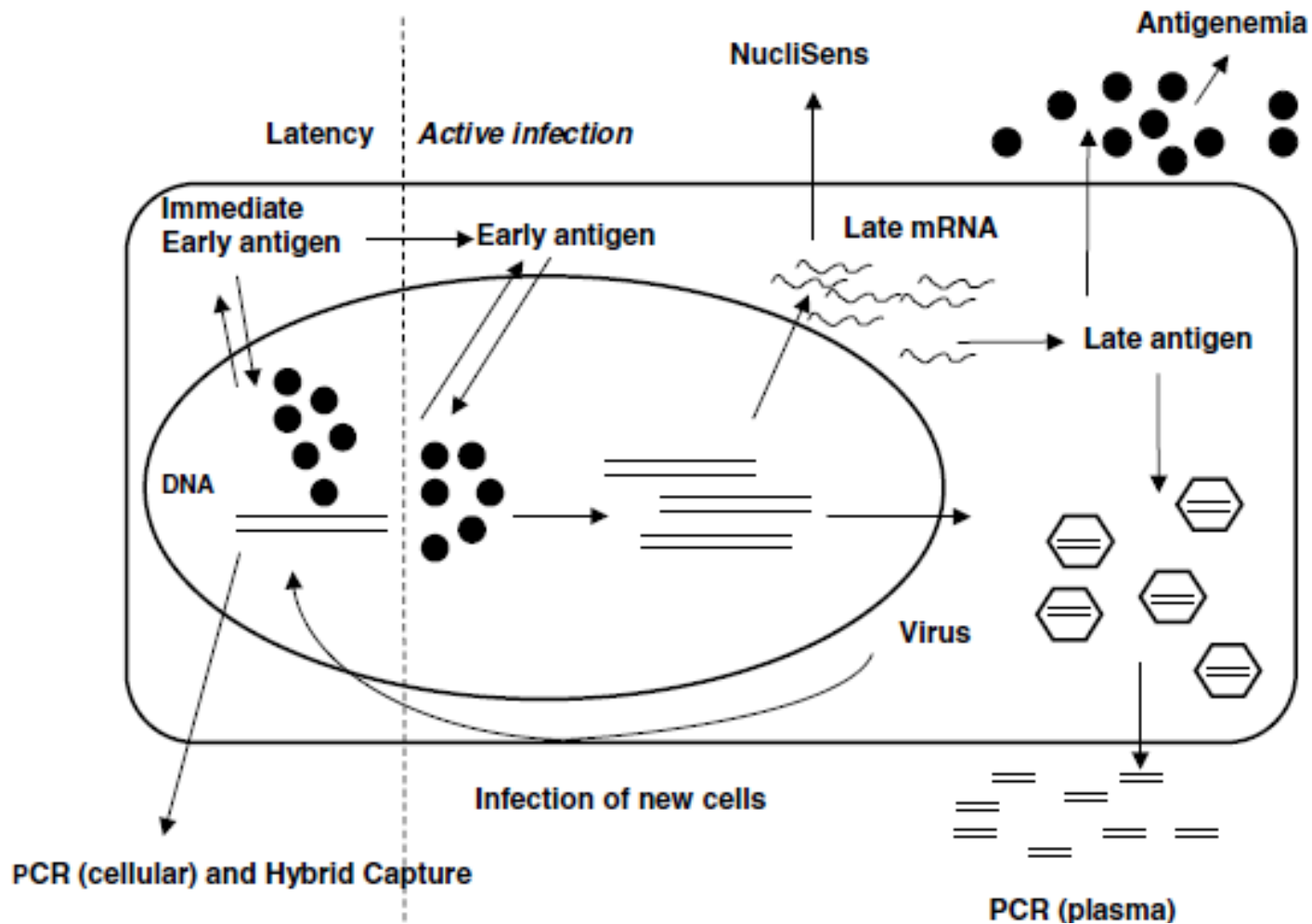
Cytomegalovirus

- Yavaş replikasyon (Hücre kültürü)
 - *** Kanda DNA ikilenme süresi 1,4 gün (D+/R-)
- Glikoprotein B : füzyon
- Glikoprotein H : konak hücre reseptörlerine adezyon için aracılık eder
- Pp65 (matriks proteini) protein kinazların fosforilasyonunun ana hedefi
- Fosfoproteinler immüniteden kaçışta önemli rol alırlar

CMV gen ürünleri



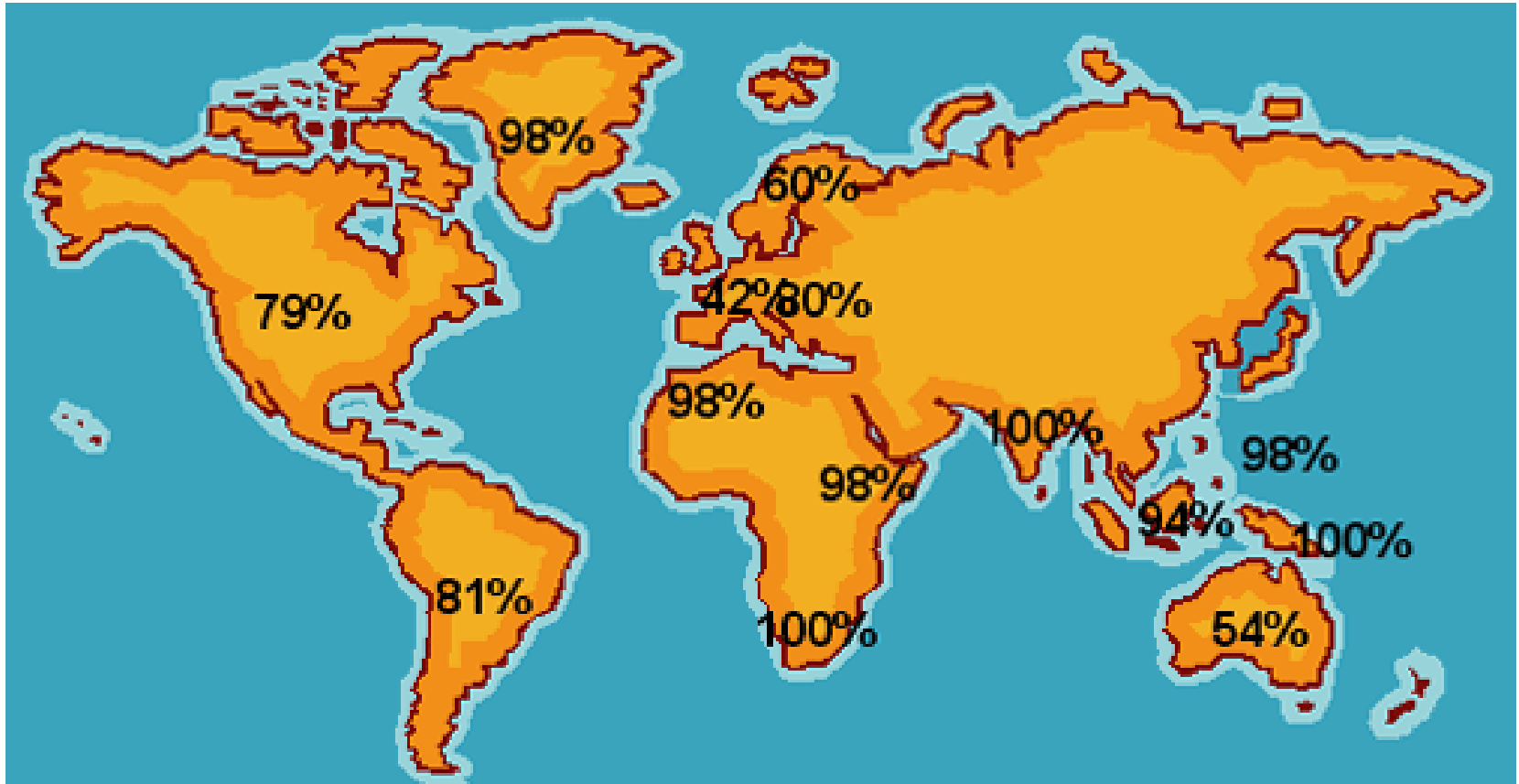
CMV replikasyon (tanı)



Abbreviations:

American Journal of Transplantation 2005; 5: 218-227

CMV-seroprevalans



Türkiye’de CMV Görülme Sıklığı

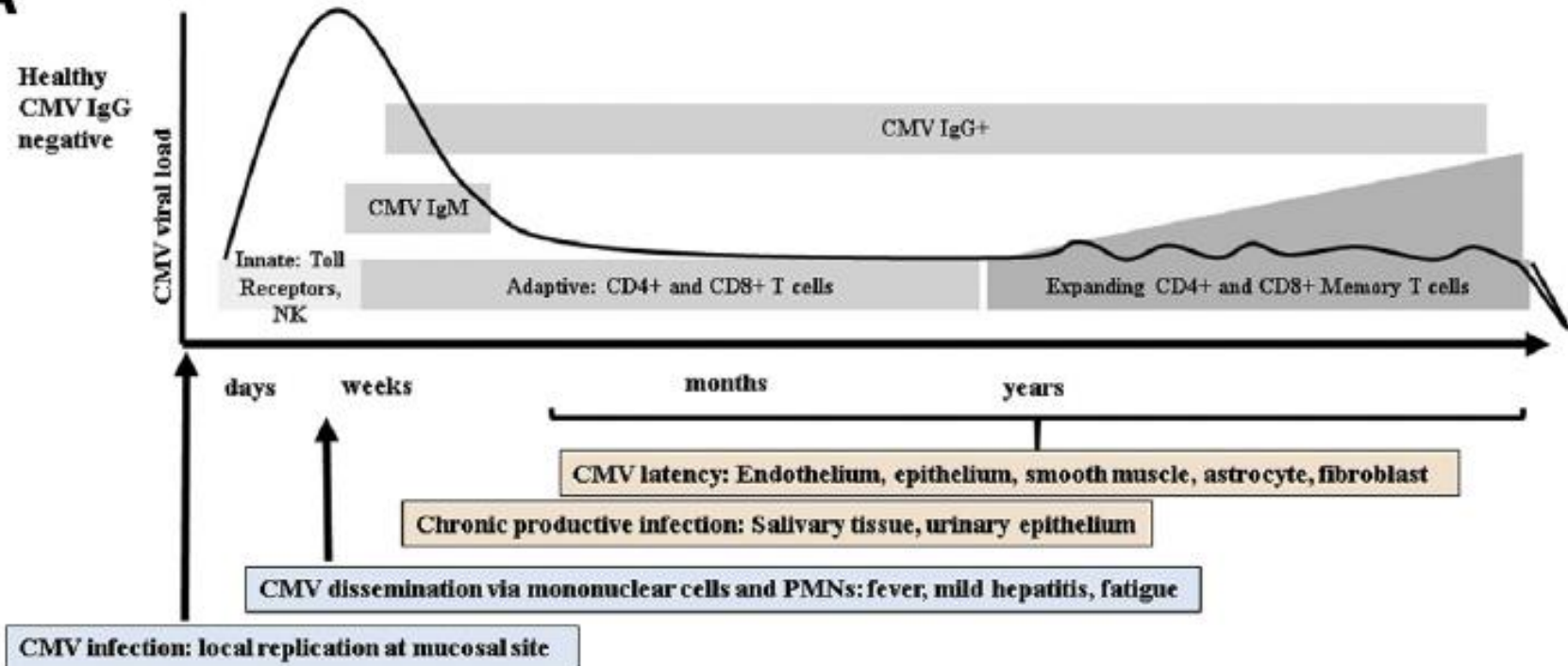
Tablo 1. Türkiye’de Belirli Gruplarda CMV Seroprevelansını Araştıran Çalışmalar¹

Araştırmacılar (Kaynak)	Bölge/Yıl	Çalışma Grubu Özelliği (n)	CMV Seropozitifliği (%)	Araştırmacılar (Kaynak)	Bölge/Yıl	Çalışma Grubu Özelliği (n)	CMV Seropozitifliği (%)
Erçakmak ve ark ⁸	Ankara/1969	İntrakraniyal tümörü veya beyin enfeksiyonu olan hastalar (n=40)	100	Toppare ve ark ²⁰	Ankara/ 1994	4-12 yaş çocuklar (n=108)	74.0
Günhan ⁹	İzmir/1970	Her yaş, İzmir ili ve ilçelerinden toplanan serumlar (n=286)	88.9	Köksal ve ark ²¹	Trabzon/1994	15-45 yaş, hastaneye başvuran kadın hastalar (n=193)	78.8
Alaçam ¹⁰	Ankara/1980	Tüm yaşlar, hastaneye başvuranlar ve 15-19 yaş Sağlık Koleji öğrencileri (n=692)	85.0	Köksal ve ark ²¹	Trabzon/1994	18-40 yaş, hastaneye başvuran erkek hastalar (n=112)	66.1
Ustaçelebi ve ark ¹¹	Ankara/1986	Gebe kadınlar (n=128)	87.5	Bolatlı ve ark ²²	Eskişehir/1994	Tüm yaşlar, hastaneye başvuran çocuk ve yetişkin hastalar (n=2455)	88.2
Özek ve ark ¹²	Ankara/ 1989	Hastaneye başvuran gebeler (n=100)	74.0	Hizel ve ark ²³	Ankara/1995	0-15 yaş, hastaneye başvuran çocuklar (n=318)	90.6
Özek ve ark ¹²	Ankara/1989	Hastaneye başvuran gebe olmayan kadınlar (n=50)	72.0	Hizel ve ark ²³	Ankara/1995	Hastaneye başvuran kadınlar (n=745)	99.0
Tüzün ve ark ¹³	İzmir/1988-90	Tüm yaşlar, hastaneye başvuran hastalar (n=2003)	91.6	Kaleli ve ark ²⁴	Denizli/1995-97	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=302)	95.3
Tüzün ve ark ¹³	İzmir/1988-90	20-40 yaş, kan donörleri (n=300)	95.0	Sümer ve ark ²⁵	Sivas/1997	Hemodiyaliz hastaları (n=90)	86.5
Cengiz ve ark ¹⁴	Ankara/1990	Kan donörleri (n=460)	72.8	Cengiz ve ark ²⁶	Ankara/ 1997	0-16 yaş, hastaneye başvuran çocuklar (n=362)	89.7
Cengiz ve ark ¹⁵	Ankara/1990	Doğum yapan kadınlar (n=120)	55.0	Erden ve ark ²⁷	İstanbul/1998-99	Ortalama 41.8 yaş, hastaneye başvuran hastalar (n=400)	93.2
Durupınar ve ark ¹⁶	Samsun/1992	Kan donörleri (n=85)	45.9	Bulut ve ark ²⁸	Malatya/2001	Hastaneye başvuran doğurganlık çağındaki kadınlar (n=4042)	84.1
Urbarlı ve ark ¹⁷	İzmir/1992	Ortalama 36 yaş, hemodiyaliz hastaları (n=43)	90.7	Yücel ve ark ²⁹	Ankara/2002	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=148)	92.6
Urbarlı ve ark ¹⁷	İzmir/1992	Ortalama 35 yaş, kan donörleri (n=43)	76.7	Satılmış ve ark ³⁰	Antalya/ 2003	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=1027)	98.5
Günaydın ve ark ¹⁸	Samsun/ 1993	Hemodiyaliz hastaları (n=43)	95.3	Ocak ve ark ³¹	Hatay/2004-06	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=1652)	95.3
Yılmaz ve ark ¹⁹	İzmir/1993	Hastaneye başvurup doğum yapan kadınlar (n=107)	100	Sunulan çalışma	Antalya/2003	1-49 yaş, kent merkezi, küme örnekleme yöntemi ile toplanan serumlar (n=360)	93.6

CMV+
Ort:
%85,2

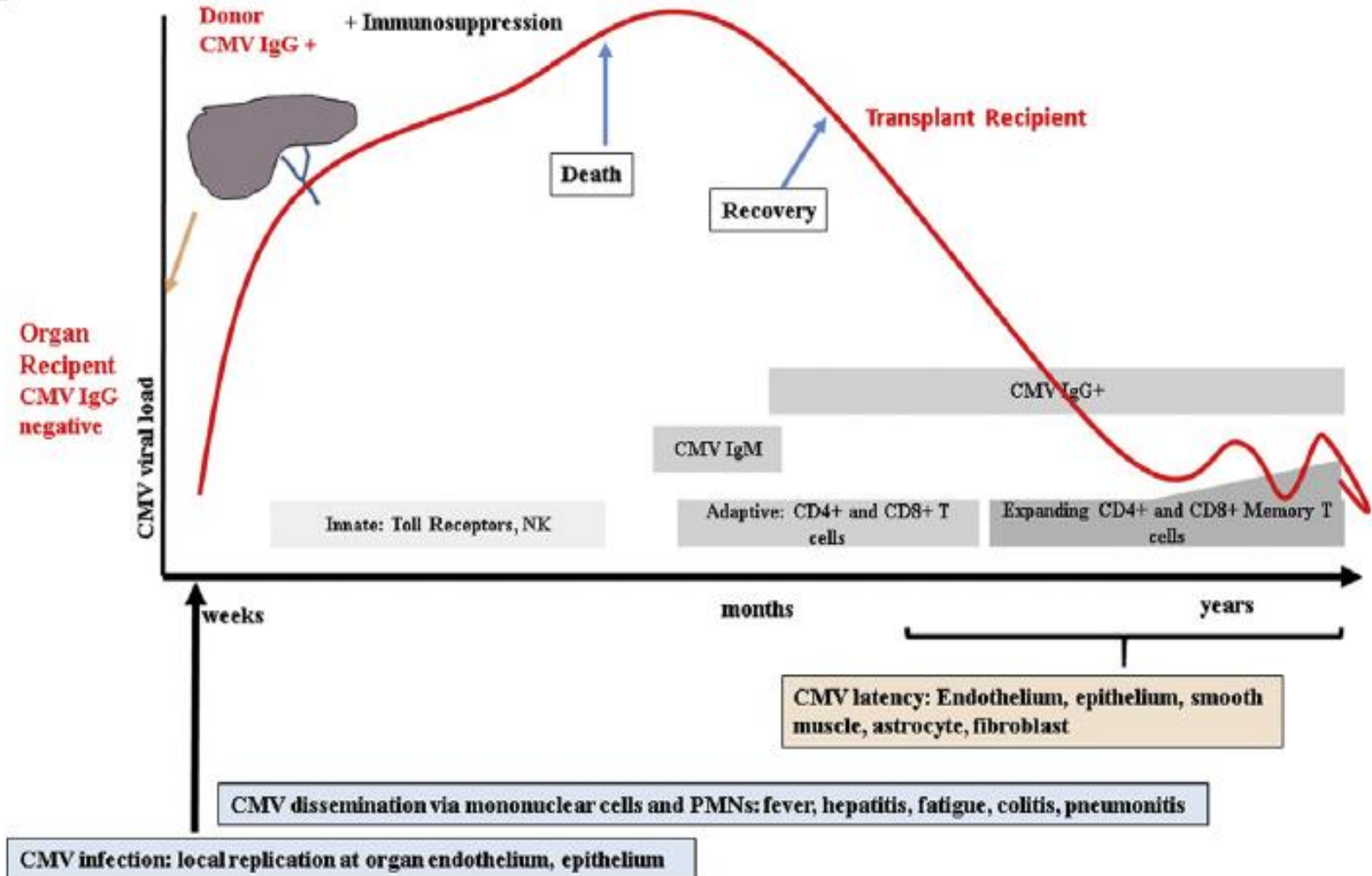
CMV- doğal seyir

A



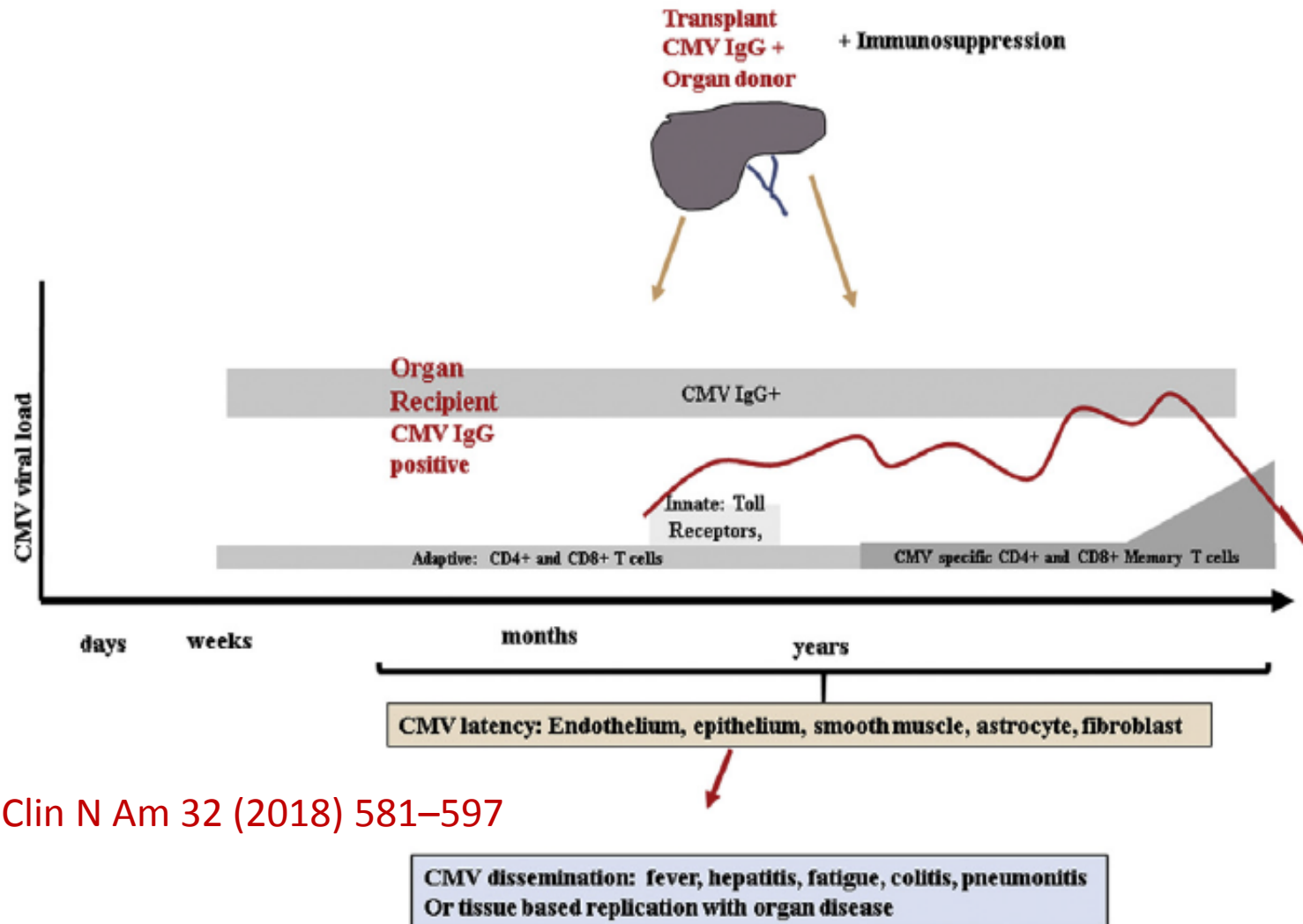
SOT CMV seyri (D+/R-)

B



SOT CMV seyri- (R+)

C



Infect Dis Clin N Am 32 (2018) 581–597

Transplant Hastalarında CMV

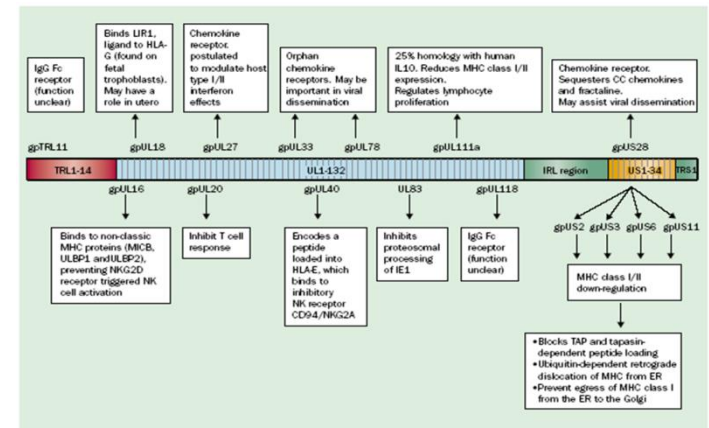
- İnfeksiyon Kliniği
- Fırsatçı infeksiyonlara yatkınlık
- Graft disfonksiyonu ve rejeksiyon
- Hasta sağkalımında azalma
- SOT ve HSCT için büyük sorun !!!!

CMV : Direkt Etkiler

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

CMV : Dolaylı Etkiler

- Engraftmanın geçikmesi
- Allograft fonksiyon bozukluğu
- Süperinfeksiyonlar
- İmmün sistem baskılanması
- Graft kaybı
- Mortalite

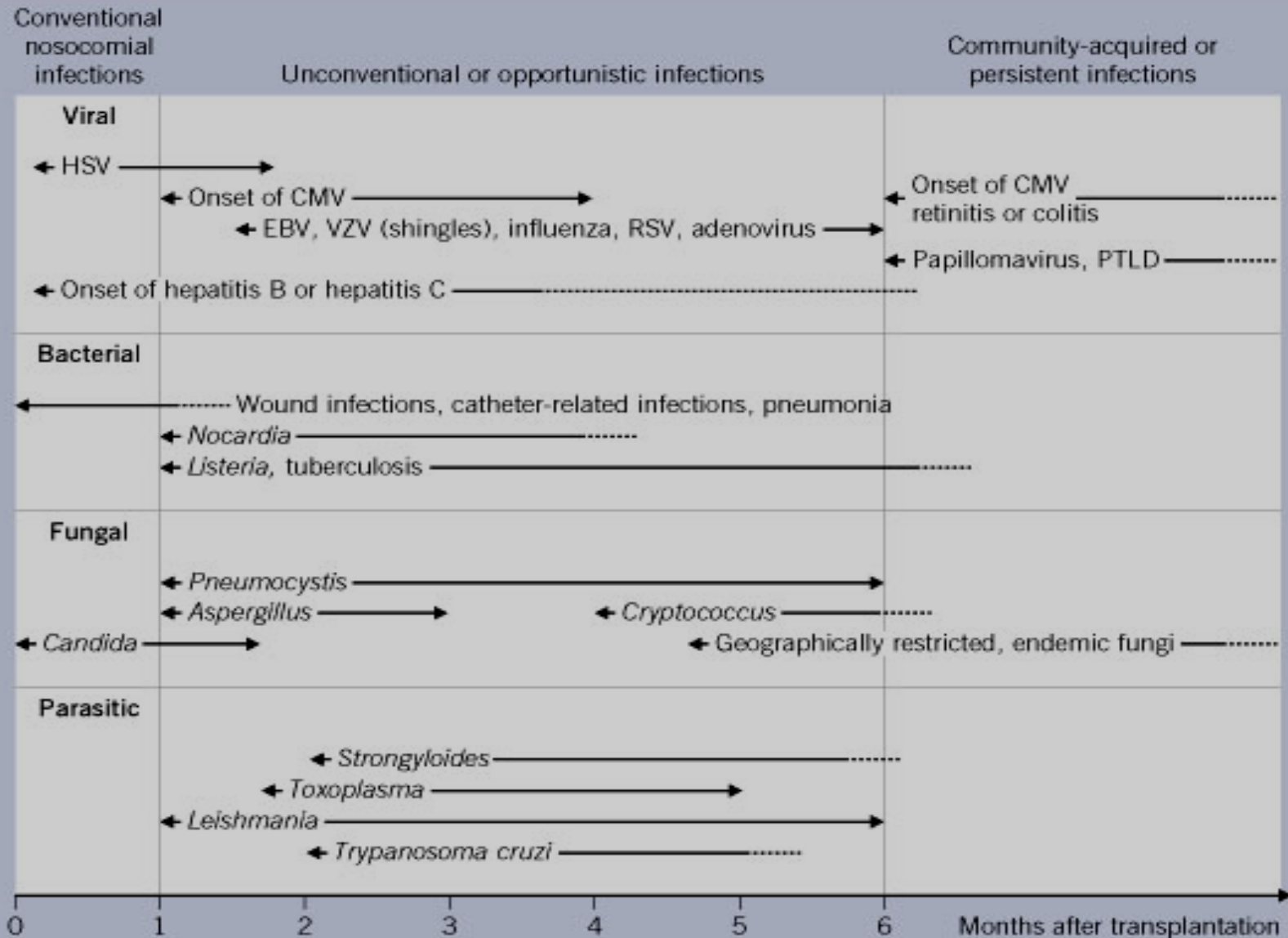


Risk grupları

- D + / R –
- Transplant (AC ve ince bağırsak)
- İmmünespresyon düzeyi
(Anti lenfosit tedaviler !)
- * Yaş, genetik faktörler, HHV-6,7,...
(D -/ R -, mTOR inh-sirolimus vb düşük risk)

American Journal of Transplantation 2013; 13: 93–106

Organ Transplant Alıcısında İnfeksiyon Takvimi



CMV yaklaşım

- Profilaksi
- Preemptive tedavi
- Tedavi
- Yeni bakış açıları

Profilaksi

- Nakil sonrası, yüksek riskli olarak görülen hastalara hiçbir viral izlem testi yapmadan antiviral başlanması
- Öngörülen sürelerle (seroloji ve nakil) devam edilmesi.

Sorun: Sonra (geç dönem CMV)?

Yoğun antiviral kullanımı

Profilaksi

CMV Önleme Stratejileri: Meta- Analiz

37 farklı çalışmayı ve toplamda **4342 transplant** hastasını değerlendiren Cochrane Collaboration'ın meta-analizi sonucunda şu önerilerde bulunmaktadır:¹

- **CMV+ donör veya CMV pozitif organ alan CMV(-) alıcılarda en az 3 aylık CMV Profilaksisi CMV hastalığını ve her hangi bir nedenle oluşan mortaliteyi azaltmaktadır.**
- **CMV Profilaksisi, diğer fırsatçı enfeksiyonların görülme riskini azaltmaktadır.**
- **Valgansiklovir, asiklovirden daha etkili olan gansiklovir kadar etkilidir. Gansiklovir ve valgansiklovir tedavisinde asiklovirden daha az lökopeni görülmektedir.**
- **Yüksek riskli böbrek veya akciğer nakli yapılacak hastalarda 3 aydan daha uzun süreli proflaksi düşünülebilir.**



1. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease (CMV) in solid organ transplant recipients. (2013). Nephrology, 18(3), 237-238. doi:10.1111/nep.12020

Preemptive tedavi-PET

- Preemptif Tedavi: Asemptomatik hastanın 12 hafta viral replikasyon için taranarak viral yük bir eşik değere ulaştığında tedavi verilmesi.

EN AZ 2 HAFTA/ 1-2 (-)SONUÇ

En önemli sorun: EŞİK DEĞER ?

Organizasyon !

	PROFİLAKSİ	PREEMPTİVE YAKLAŞIM
Erken CMV DNAemi	Seyrek	Sıklıkla
CMV hastalığından koruma	İyi Etkinlik	İyi Etkinlik (Yüksek riskli grupta ?↓)
Geç CMV sorunu	Sıklıkla	Seyrek
Direnç	Seyrek	Seyrek
Uygulama kolaylığı	Görece kolay	Daha sorunlu
Diğer Herpesviruslara koruyucu etki	HSV, VZV için etkili	Yok
Diğer fırsatçı infeksiyonlara karşı koruyucu etki	Olası	?
Masraf	İlaç masrafı	Monitorizasyon masrafı
Güvenlik	İlaç yan etkileri	Görece daha az ilaç yan etkisi
Doku reddini önleme	Etkili olabilir	?

Öneriler

- Profilaksi ve PET seçimi merkezin şartlarına bağlı olarak belirlenmelidir
- Profilaksi en kısa sürede başlanmalıdır
- D+/R- böbrek ve KC naklinde her iki yaklaşım da tercih edilebilir
- PET için VALGAN seçkin ilaç !
- Kalp/AC nakli sonrası profilaksi daha güvenilir bir seçenek olabilir
- Diğer yeni nakillerde PET için daha çok deneyime ihtiyaç duyulmaktadır

Öneriler-Böbrek nakli

- D+/R-

Profilaksi: VALGAN, İV GAN, VAL

Süre: 6 ay (R + ise 3 ay)

PET diğer seçenek : Haftalık CMV –DNA ya da Ag testi (12 hafta boyunca)

Pozitif eşik değerde VALGAN, İV GAN

Drugs (2018) 78:1085–1103

Öneriler-KC nakli

- D+/ R - , R +
- Profilaksi: VALGAN*, İV GAN
- Süre: 3 ay - 6 ay
- PET diğer seçenek : Haftalık CMV –DNA ya da Ag testi (12 hafta boyunca)

Pozitif eşik değerinde VALGAN, İV GAN

* FDA riskli (artmış CMV organ tutulumu !)
olabileceği konusunda uyarıyor !

Drugs (2018) 78:1085–1103

Öneriler-Kalp nakli

- D+/ R - , R +
- Profilaksi: VALGAN, İV GAN
- Süre: 3 ay - 6 ay
- PET diğer seçenek : Haftalık CMV –DNA ya da Ag testi (12 hafta boyunca)

Pozitif eşik değerinde VALGAN, İV GAN

Öneriler-AC, Kalp-AC nakli

- D+/ R - , R +
- Profilaksi: VALGAN, İV GAN
- Süre: en az 12 ay
- PET önerilen bir seçenek değil

Drugs (2018) 78:1085–1103

Önerilen ilaçlar

Table 2 Antiviral drugs for cytomegalovirus prophylaxis and treatment

	Prophylaxis	Treatment	Main side effect
Preferred drugs			
Ganciclovir	5 mg/kg IV once daily	5 mg/kg IV every 12 h	Myelosuppression, especially leucopenia and neutropenia
Valganciclovir	900 mg PO once daily	900 mg PO twice daily	Myelosuppression, especially leucopenia and neutropenia
Letermovir	480 mg PO once daily (allogeneic HSCT recipients only [240 mg PO once daily if with cyclosporine])	Not recommended	Nausea and vomiting
Alternative drugs			
Valacyclovir	2 g PO four times daily (kidney recipients only)	Not recommended	Neurotoxicity
Foscarnet	Not recommended	60 mg/kg IV every 8 h or 90 mg/kg every 12 h	Nephrotoxicity; electrolyte disturbance; myelosuppression
Cidofovir	Not recommended	5 mg/kg once weekly × 2 weeks then every 2 weeks thereafter	Nephrotoxicity; myelosuppression

Yeni bakış açıları

- Hibrid yaklaşım
- İmmünoloji temelli risk yaklaşımı

Hibrid sistem

- Yüksek riskli hastalarda
- Profilaksi sonrası PET yaklaşımı ?

TABLE 6. Summary of data assessing the hybrid strategy of preemptive monitoring after 90-100 days of antiviral prophylaxis in solid organ transplant recipients

Study	Patients	Frequency of monitoring	Duration of monitoring after prophylaxis	Method of detection	CMV treatment trigger	CMV disease (D+/R-)	CMV disease (R+)
Lisboa et al. (139)	71 D+/R- SOT	Weekly	8 weeks	Plasma QNAT	25,000 copies/mL	41% (29/71)	N/A
Boillat Blanco et al. (141)	86 (30 D+/R- and 56 R+) kidney	Every 2 weeks	3 months	Whole-blood QNAT	10,000 copies/mL	23% (7/30)	0% (0/56)
van der Beek et al. (142)	29 D+/R- kidney	Weekly (most likely)	3 months	Plasma QNAT	Detected	No end-organ disease	N/A
Montejo et al. (140)	23 D+/R- liver	Every other week ×3 months; then monthly ×6 months	9 months	Antigenemia	+Antigenemia	9% (2/23)	N/A

İmmünite temelli yaklaşım !

TABLE 4. Potential clinical scenarios for the use of immune-based assays

Clinical scenarios	Assays studied	Potential clinical management ^a
CMV D+/R- and R+ at the end of prophylaxis	QFT, ELISpot, ICS	For negative assay, prolong prophylaxis; for positive assay, no further prophylaxis
CMV D+/R- and R+ during preemptive strategy	QFT, ELISpot, ICS	Result may help guide frequency of viral load monitoring and thresholds for initiating antiviral therapy
Posttherapy for acute rejection	ICS (small number, not predictive)	For negative assay, restart prophylaxis or viral load monitoring; for positive assay, no further intervention
Recent completion of therapy for CMV disease or viremia (prediction of relapse)	No studies	For negative assay, secondary prophylaxis; for positive assay, no further therapy
Risk stratification in patients before transplantation	ICS, QFT	For positive assay, assume true positive CMV status

^a No formal studies of clinical management have been published to date.
QFT, QuantiFERON-CMV.

CMV-tedavi

- Asemptomatik CMV infeksiyonu (CMV DNA +)
- CMV infeksiyonu
- CMV hastalığı

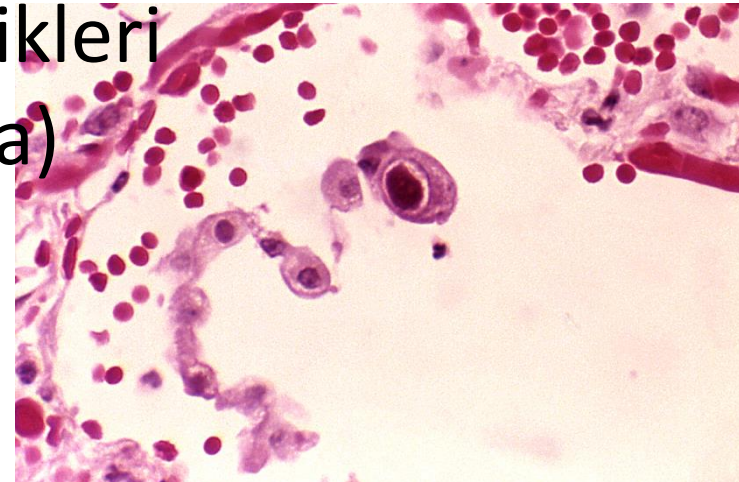
İki büyük sorun!

*Tanı

** Tedavi yanıtsızlığı

TANI

- Seroloji (SOT olgularında faydasız)
- CMV-DNA (standartizasyon) (WHO IU/mL !)
- Kültür (uzun, zahmetli, fenotipik direnç !)
- Antijen (stabilite, lökopeni sorunu, standart sonuç)
- Histopatoloji (inklüzyon cisimcikleri /immunohistokimyasal boyama)



CMV infeksiyonu

CST-CMV Consensus

Table 2: Definitions of cytomegalovirus (CMV) disease in solid organ transplant recipients

Disease type	Probable	Definite
CMV syndrome	One or more of the following: (i) Fever > 38°C (ii) New or increased malaise (iii) Leukopenia (iv) $\geq 5\%$ atypical lymphocytes (v) Thrombocytopenia (vi) Elevation of hepatic transaminases transaminases (ALT or AST) to 2 $\times$ upper limit of normal (applicable to non-liver transplant recipients) plus evidence of CMV in blood by viral culture, antigenemia or a DNA/RNA-based assay	Clinical and laboratory findings as in 'probable' case and no other cause of symptoms/signs identified

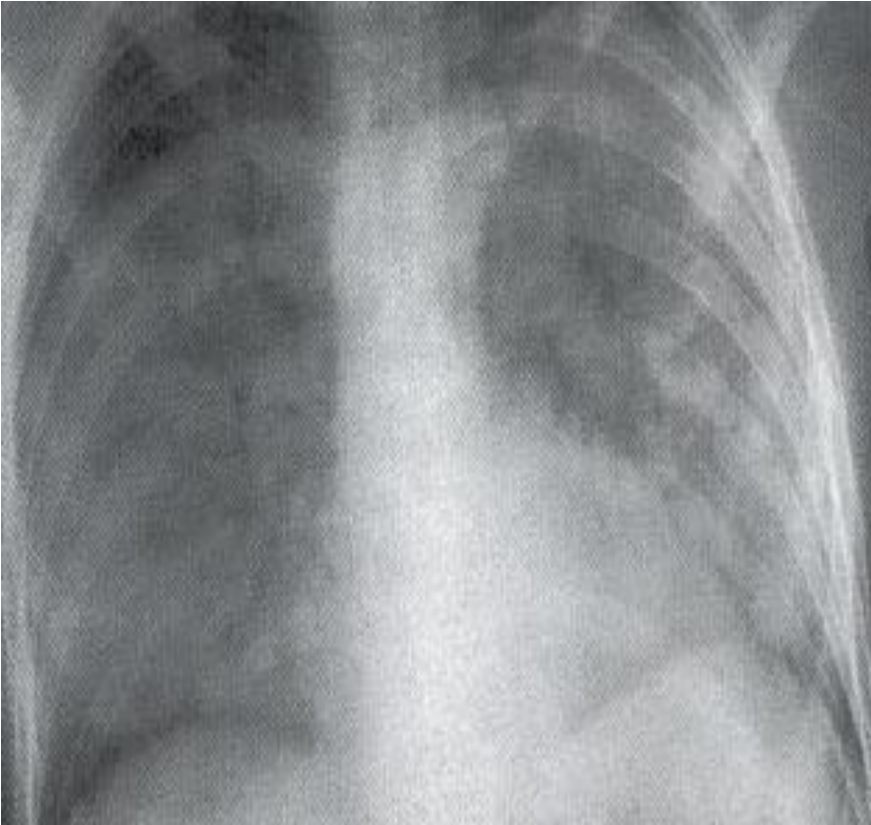
CMV hastalığı

- Pnömoni, kolit, nefrit... (MSS ve retinit hariç)

***KLİNİK bulgular + immunohistokimyasal bulgular ya da in-situ hibridizasyon

	DNA/RNA-based assay	
Pneumonia ^a	Signs and/or symptoms of pulmonary disease in the absence of other documented cause plus evidence of CMV in blood and/or ^c bronchoalveolar lavage (BAL) fluid by viral culture, antigenemia or a DNA/RNA- based assay	Signs and/or symptoms of pulmonary disease plus detection of CMV in lung tissue by immunohistochemical analysis or <i>in situ</i> hybridization ^d with or without evidence of CMV in blood by viral culture, antigenemia or a DNA/RNA-based assay
Gastrointestinal disease	Symptoms of upper or lower gastrointestinal disease in the absence of other documented cause plus macroscopic mucosal lesions on endoscopy with or without evidence of CMV in blood or biopsy tissue by viral culture, antigenemia or an RNA/DNA-based assay	Symptoms or signs of upper or lower gastrointestinal disease plus detection of CMV in gastrointestinal tissue by immunohistochemical analysis or <i>in situ</i> hybridization ^d with or without evidence of CMV in blood by viral culture, antigenemia or an RNA/DNA-based assay
Hepatitis	Elevation of bilirubin and/or hepatic enzymes in the absence of other documented cause of hepatitis ^b plus evidence of CMV in blood or biopsy tissue by viral culture, antigenemia or a DNA/RNA-based assay	Elevation of bilirubin and/or hepatic enzymes plus detection of CMV in liver tissue by immunohistochemical analysis or <i>in situ</i> hybridization ^d

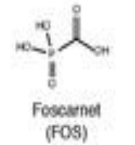
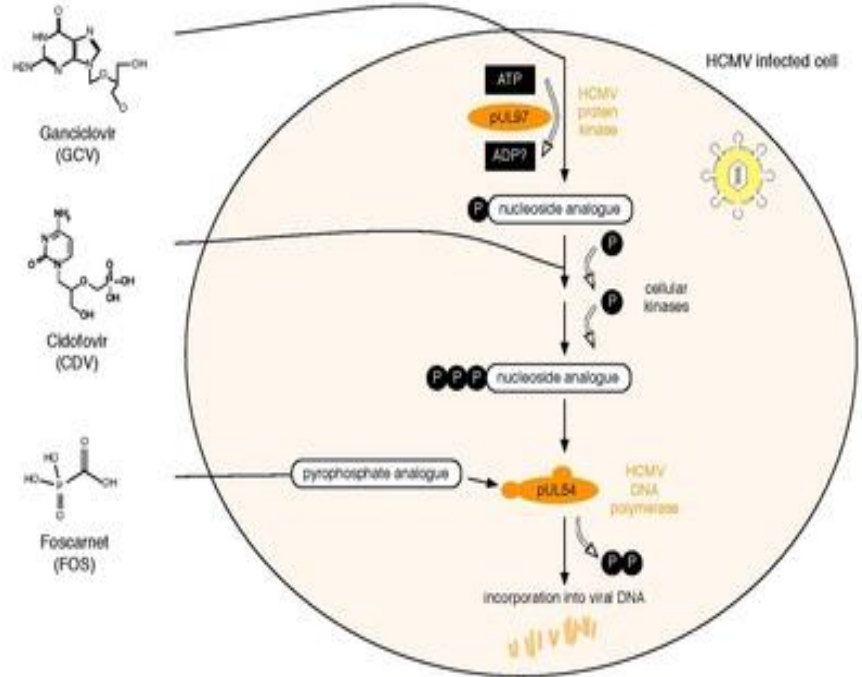
CMV-pnömoni



- Transplantasyon olgularında en ağır klinik tablo
- İnterstisyel pnömoni

CMV Tedavi

- Gansiklovir
- Valagansiklovir
- Foskarnet
- Sidofovir
- ...



Gansiklovir /Valagansiklovir

- Gansiklovir (parenteral):
2-deoksi guanozin analogu
- Valagansiklovir (oral)
*Valyl ester ön-ilaç formu, biyoyararlanım % 60
hepatik ve intestinal esterazlarla... gansiklovir
* 1-3 saatte pik değere ulaşıyor

Gansiklovir GF ve tubuler sekresyonla atılım

Gansiklovir /Valagansiklovir

- *UL-97* tarafından kodlanan CMV protein kinaz ile monofosfat forma dönüştürülür ve sonra hücre timidin kinazı ile trifosfat forma dönüştürülerek etki eder.
- *UL-54*-encoded CMV DNA polimeraza bağlanma
- CMV- DNA sentezini engeller

Valgansiklovir

- VALCYTE
- VALGANİR

Valganir® Biyoeşdeğerlik Çalışması



Medicines & Healthcare products
Regulatory Agency



Public Assessment Report

Decentralised Procedure

Valganciclovir 450mg film-coated tablets

Procedure No: UK/B/5641/00/DC

UK Licence No: PL 17780/06/8

Winthrop Pharmaceuticals UK Limited

Test id:	Optical Parameter	Test design	Optical SMD Screen Limit	Valganir SMD Screen Limit
Swatch S22 Screen A-val	AUC ₀₋₄	100.021	99.012	100.739
Swatch S80 Screen A-val	Cmax	91.977	88.028	100.710

Sonuç:

Test/Referans %80 güven aralığında AUC₀₋₄ ve Cmax oranı "Biyoeşdeğerlik İnceleme Kılavuzu"na belirlenmiş limitlerde (%80.00- %125.00 arası) olup kabul edilebilir. Bu nedenle, bu veriler başvuru sahibinin test ürününün referans ürün olan Valcyte ile biyoeşdeğer olduğunu desteklemiştir.

Çalışma boyunca herhangi yeni yada beklenmeyen bir yan etki ortaya çıkmamıştır.

Test name	Parameter	Test value	Lower	Upper
Swatch S22	AUC ₀₋₄	100.021	99.012	100.739
Swatch S80	Cmax	91.977	88.028	100.710

IV.3 Pharmacokinetics
The clinical pharmacokinetic properties of valganciclovir are well-known. No new pharmacokinetic data were submitted and none are required for this type of application.

IV.4 Clinical Efficacy
The clinical efficacy of valganciclovir is well-known. No new efficacy data are presented for this type of application.

IV.5 Clinical Safety
With the exception of the safety data generated during the bioequivalence study, no new safety data were submitted and none are required for this type of application. The safety profile of valganciclovir is well-known. No clinical safety data were submitted and none are required for this type of application.

IV.6 Risk Management Plan
The RMP has submitted a risk management plan, in accordance with the requirements of Directive 2001/83/EC, as amended, describing the pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to Valganciclovir 450mg film-coated tablets. The following table lists the summary of safety concerns which have been identified:

Foskarnet

- Alternatif ilaç !
- Pirofosfat analogu olarak CMV DNA polimeraz inhibisyonu
- Sadece parenteral kullanımı var
- Plazma yarı ömrü 3.3-6.8 saat
- Sadece gerektiğinde kullanımı gündeme gelmeli
- En önemli kısıtlayıcı etki toksisite
 - ***Uzun süre kullanımda % 30-50 nefrotoksisite (glomerüler kapillerlerde foskarnet kristalleri)

Sidofovir

- Alternatif ilaç !
- Deoksisitidin analogu
- Hücresel timidin kinazla aktive form, CMV DNA polimeraz üzerinden etkinlik
- Geniş spektrum (Diğer Herpesvirus, DNA virusları (BK,..vb)
- Sadece İV formu ve geliştirilme aşamasında oral formu (brincidofovir)
- Plazma yarı-ömrü: 2.4-3.2 saat
- Hücreiçi yarı-ömrü > 24 saat (2haftada 1 kullanım)
- GF ve tubuler sekresyonla atılım
- Nefrotoksisite (Proksimal tubuler nekroz)

CMV tedavi yaklaşımı

Table 2

Antivirals available for treatment of cytomegalovirus infection or disease

	Indication	Dosage	Side Effects	Comments
Valganciclovir Oral High dose	CMV infection • CMV DNA $<1 \times 10^5$ IU/mL ^a	900 mg twice daily	Leukopenia Anemia	Dose adjust for renal impairment Consider adequacy of GI absorption
	CMV disease GCV resistance ($<5 \times$ GCV EC50)	1350–1800 mg twice daily	Thrombocytopenia	Oral option after initial therapy with IV ganciclovir
Ganciclovir Intravenous High dose	CMV infection • CMV DNA $>1 \times 10^5$ IU/mL ^a	5 mg/kg every 12 h	Leukopenia Anemia	Dose adjust for renal impairment Can change to oral valganciclovir to complete course
	CMV disease requiring hospital admit ^a GCV resistance ($<5 \times$ GCV EC50)	7.5–10.0 mg/kg every 12 h	Thrombocytopenia	
Foscarnet Intravenous	CMV infection or disease with GCV resistance ($\geq 5 \times$ GCV EC50)	90 mg/kg every 12 h	Nephrotoxicity Electrolyte wasting Cytopenias	Dose adjust for renal impairment Hospital admission usually required for hydration, initial monitoring of renal function, K, Mg, Ca, P
Cidofovir Intravenous	CMV infection or disease refractory and resistant to GCV and FOS	5 mg/kg weekly $\times 2$ then every 2 wk	Highly nephrotoxic	Alternative lower doses used
Letermovir Oral Intravenous	Primary CMV infection? Secondary CMV infection? CMV disease? CMV with GCV and/or FOS resistance	480 mg daily (240 mg daily with CSA)	Peripheral edema Headache Nausea Diarrhea	CYP3A4 inhibitor Increases concentration of CSA Increased concentration by CSA May increase concentration of tacrolimus Not active against HSV or VZV

CMV tedavi-Genel ilkeler

- İmmunsupresyonu gözden geçir !
- İlk seçenek: GAN/VALGAN (ciddi olgularda GAN)
- Tedavi süresi ; en az bir hafta arayla yapılan iki test sonucu negatif bulununcaya kadar
- En az iki hafta!
- Rekürrens riski varsa daha uzun sürelerle tedavi
- Nefrotoksisite !!! (doz, takip)
- IG tedavileri olgu bazında gündeme gelebilir

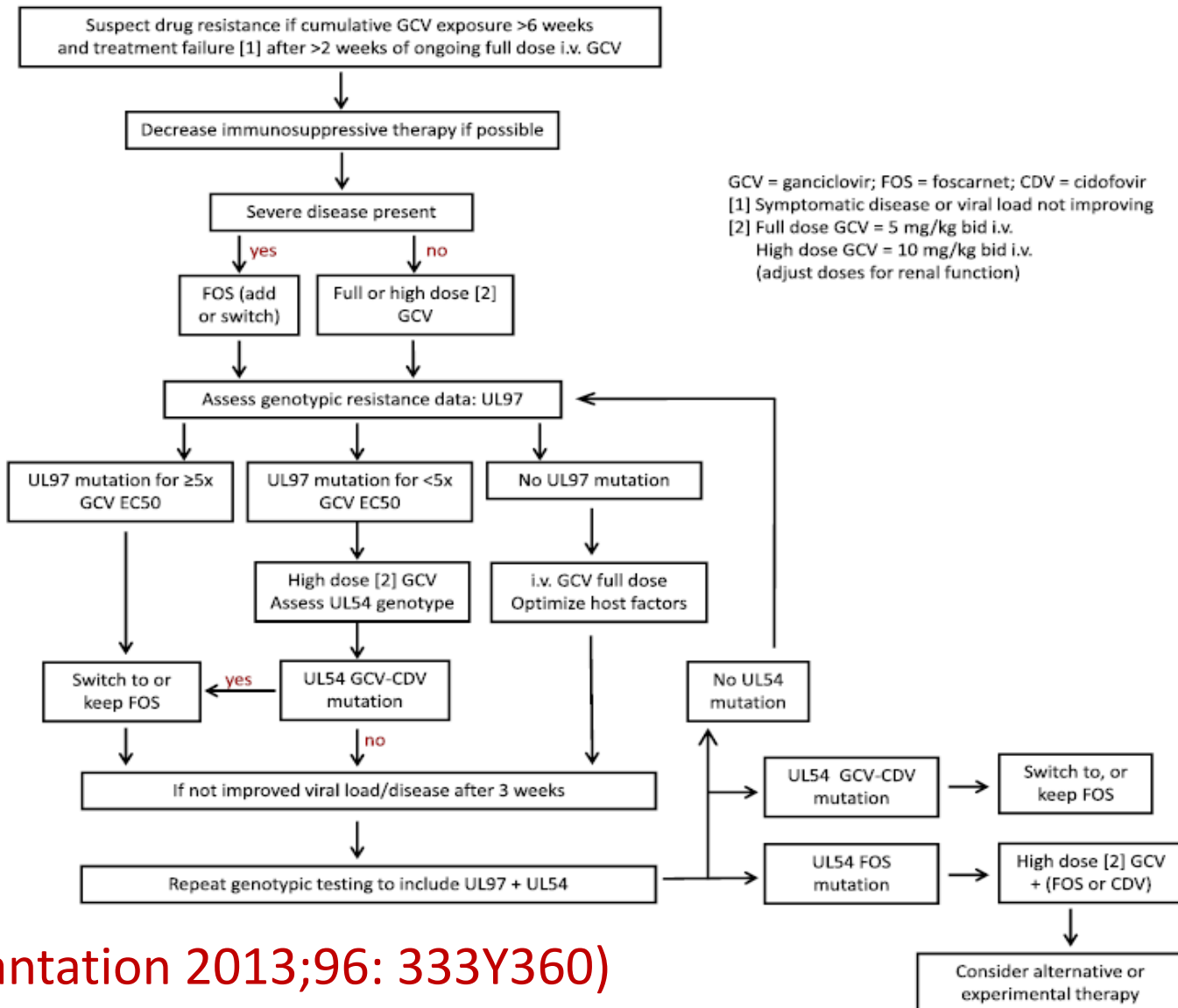
Tedavi Önerileri: 2013

- Valgansiklovir oral alım bozulmadıysa ve hayatı tehdit eden bir durum yoksa IV tedaviye tercih edilmelidir. (Güçlü, düşük)
- Gansiklovirden Valgansiklovir'e geçiş doz aralığı vermeden gerçekleşebilir. (Güçlü, düşük)
- CMV hastalık tedavisinde oral gansiklovir, asiklovir, valasiklovir kullanılmamalıdır. (güçlü, orta)
- Lökeni olduğunda diğer kemik iliğini baskılayan tedavilerde değişiklik yapılmalı, yeterli değilse GCSF kullanıldıktan sonra doz ayarlaması yapılmalıdır. (Güçlü, düşük)
- İki haftalık tedaviden sonra iki üst üste tetkikte viral yük negatif ise tedavi sonlandırılıp (güçlü, orta), 1 – 3 ay sekonder profilaksi uygulanabilir (zayıf, düşük)

CMV direnç

- En az iki haftalık tedaviye rağmen düşmeyen ya da artan viral yük...DİRENÇ?
- Risk grubu: D+/R-, Yüksek viral yük,
Uzun süreli (> 6 ay)ve suboptimal antiviral
AC, İB, böbrek/pankreas naklinde sık
- Fenotipik direnç (kültür?)
- Genotipik direnç !!!
- Tedavi ?

CMV direnç tedavi



(Transplantation 2013;96: 333Y360)



Laurent Papazian
Sami Hraiech
Samuel Lehingue
Antoine Roch
Laurent Chiche
Sandrine Wiramus
Jean-Marie Forel

Cytomegalovirus reactivation in ICU patients

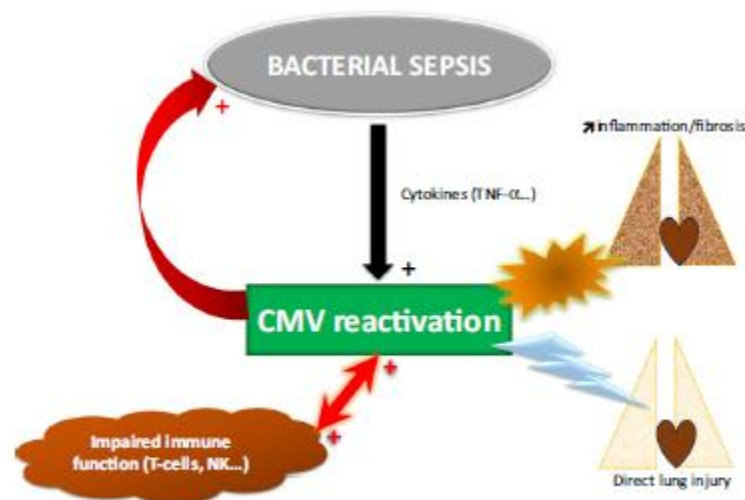


Fig. 1 Simplified representation of CMV reactivation pathophysiology in ICU patients

Table 1 Incidence, morbidity and mortality of CMV infection in non-immunocompromised ICU patients

Year/reference	ICU design	Inclusion criteria	Patients, no.	Virological diagnosis	Incidence of CMV infection, no. (%)	Morbidity end points assessed	Mortality CMV+/CMV−
1990 [41]	M-S retrospective	Mediastinitis following cardiac surgery	115	Culture of blood and urine	29 (25)	H-LOS*	55 vs. 37 %
1996 [4]	M-S prospective	VAP without bacterial proven infection	86	Lung biopsy	25 (29)	NA	NA
1996 [42]	M-S prospective	Mechanical ventilation CMV seropositive	23	Culture and PCR in blood ± BAL	0 (0)	NA	NA
1998 [43]	S prospective	Sepsis	34	AG + PCR in blood twice a week	11 (32)	NA	64 vs. 74 %
1998 [44]	S retrospective	Sepsis without bacterial proven infection	142	Culture in blood ± tracheal secretions ± BAL	12 (8)	ICU-LOS	66 vs. 35 %*
2001 [45]	S prospective	SAPS II > 40, CMV seropositive	56	Culture and PCR in blood + tracheal secretions once a week	20 (35)	ICU-LOS*	55 vs. 36 %
2001 [46]	M-S prospective	±MODS	96	AG + PCR in blood	1 (1)	NA	NA
2002 [47]	M-S prospective	No specific criteria	120	PCR in blood	1 (1)	NA	NA
2003 [8]	S prospective	ICU-LOS ≥ 5 days	104	Culture in blood + tracheal secretions once a week	10 (10)	ICU-LOS*/DMV* NI*	50 vs. 27 %
2005 [9]	M-S retrospective	Fever > 72 h without proven infection	237	AG	40 (17)	ICU-LOS*/DMV*NI*	50 vs. 28 %*
2006 [48]	S prospective	Septic shock, ICU-LOS > 7 days	25	AG + culture in blood/tracheal secretions/urine twice a week for 1 week, then once a week	8 (32)	ICU-LOS*/DMV*NI*	63 vs. 35 %
2008 [32]	M-S-B prospective	TBSA > 40 %; sepsis; trauma ISS > 15; acute myocardial infarction	120	PCR in blood twice a week	39 (33)	Composite score of death or continued hospitalization by 30 days	
2008 [49]	S retrospective	ICU-LOS > 14 days	99	PCR in blood	35 (35)	ICU-LOS*	29 vs. 11 %*
2009 [7]	M prospective	Mechanical ventilation ≥ 2 days	242	AG ± BAL once a week	39 (16)	ICU-LOS*/DMV*NI*	54 vs. 37 % [#]
2011 [50]	B prospective	TBSA > 15 %	21	PCR in blood once to twice a week	15 (71)	ICU-LOS LVM	33 vs. 20 %
2011 [15]	M-S prospective	Severe sepsis	86	Culture of tracheal secretions + PCR in blood and tracheal secretions twice a week	35 (41)	H-LOS*/ICU-LOS*/DMV*	37 vs. 35 %
2012 [29]	M prospective	Suspicion of pneumonia	93	AG + PCR in blood + BAL	22 (24)	ICU-LOS*NI	55 vs. 20 %*
2014 [10]	M-S prospective	Sepsis	356	PCR in blood 2 to 3/week	86 (24)	ICU-LOS*NI*	day 90*
2015 [51]	M-S prospective	Mechanical ventilation, CMV seropositive	80	PCR in blood once a week	11 (14)	ICU-LOS NI	45 vs. 27 %
2015 [39]	M-S prospective	ARDS and MV > 4 days	306	PCR in blood once a week	53 (17)	NA	NA
2015 [33]	M-S prospective	CMV seropositive	115	PCR in blood twice a week	39 (34)	NA	NA

AG antigenaemia pp65, BAL bronchoalveolar lavage, B burns, H-LOS hospital length of stay, ICU intensive care unit, ICU-LOS ICU length of stay, ISS injury severity score, DMV duration of mechanical ventilation, M medical, MODS multiple organ dysfunction syndrome, NA not available, NI nosocomial infections, S surgical, SAPS II simplified acute physiology score II, TBSA total burn surface area, VAP ventilator-associated pneumonia

* Statistically significant ($p < 0.05$)

[#] Not statistically significant but some CMV seropositive patients had received antiviral treatment



Laurent Papazian
Sami Hraiech
Samuel Lehingue
Antoine Roch
Laurent Chiche
Sandrine Wiramus
Jean-Marie Forel

Cytomegalovirus reactivation in ICU patients

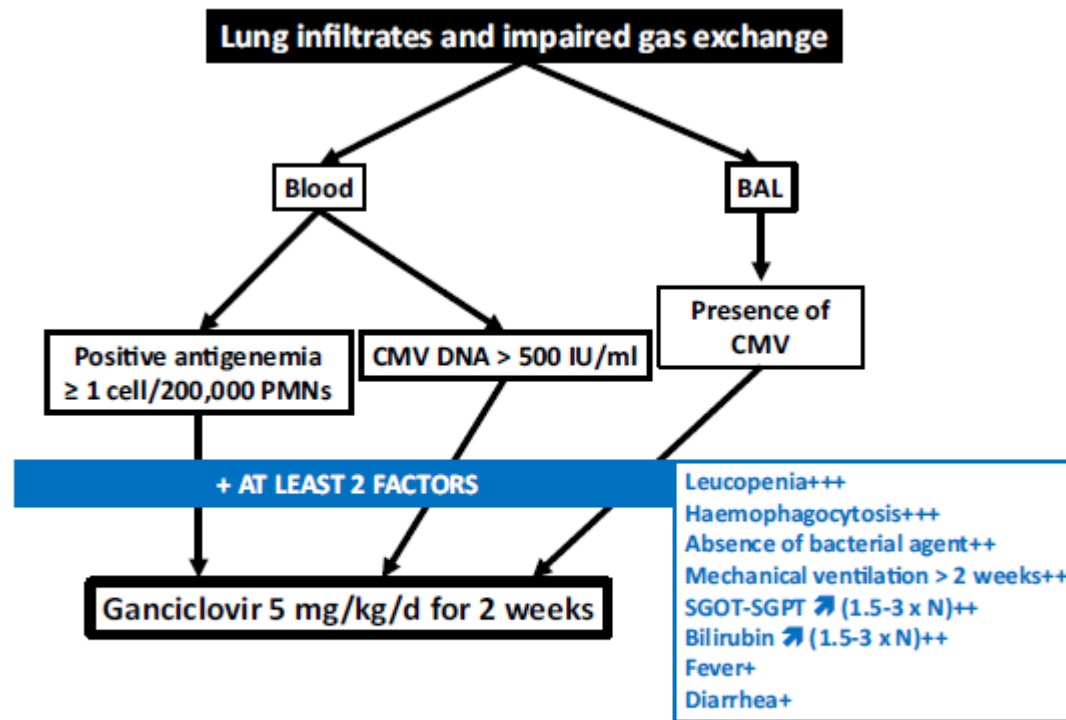


Fig. 3 Criteria for starting ganciclovir in ICU patients with unexplained lung infiltrates and impairment of gas exchange



Laurent Papazian
Sami Hraiech
Samuel Lebingue
Antoine Roch
Laurent Chiche
Sandrine Wiraumus
Jean-Marie Forel

Cytomegalovirus reactivation in ICU patients

- This was the reason why we designed a study evaluating the diagnostic performance of several microbiological sampling techniques such as PSB, bronchoalveolar lavage (BAL), TA and protected telescopic catheter for the diagnosis of VAP. The gold standard was lung histology and lung culture following pneumonectomy.
- Our surgical colleagues became convinced that performing an open-lung biopsy (OLB) was feasible at the bedside, in the ICU, in mechanically ventilated patients.
- During a 5-year period, **autopsies** were performed in patients who died while they presented a clinical picture of VAP with negative microbiological cultures (BAL, PSB, TA). In some patients who had an unexplained worsening of their respiratory status while under invasive mechanical ventilation, an OLB was performed.
- Immunocompromised patients were excluded from the study.
- 60 otopsi + 26 açık AC biopsisi ..toplam 25 CMV pnömonisi tanısı
- AC doku kültüründe bakteri kültürü negatif (22/25)
- Klinik tablo: Pnömoni (tüm görünümelerde)



Laurent Papazian
Sami Hraiech
Samuel Lehingue
Antoine Roch
Laurent Chiche
Sandrine Wiramus
Jean-Marie Forel

Cytomegalovirus reactivation in ICU patients

Conclusions

Active CMV infection is observed in 15–20 % of ICU patients (20–40 % in ICU patients with positive CMV serology). Although observed in epidemiological studies, there is no definite proof that CMV worsens the outcome of mechanically ventilated patients. Prospective randomized trials are needed to elucidate this point further.

Sonuç

- CMV SOT konusunda önemli bir sorun
- Gansiklovir/Valagansiklovir seçkin ilaçlar
- Merkezler kendi olgu yönetimlerini uygulamalı
- Moleküler testlerin standartizasyonu ?
- İmmünolojik temelli olgu yönetimi ve tedavi seçenekleri gündeme giriyor
- YBÜ'nde CMV çözümlenmemiş bir sorun!

Teşekkür ederim !

