



Solid Organ Nakli Alıcılarında Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonlarının Yönetimi (durum belgesi)

Hande Arslan, Barış Otlu, Melike Hamiyet Demirkaya

Türkiye Organ Nakli Derneği (TOND),

Solid Organ Nakli Enfeksiyonları Çalışma Grubu (SONE ÇG) ,

Viral Enfeksiyonlar Alt Çalışma Grubu adına

TÜRKİYE ORGAN NAKLİ DERNEĞİ

SOLID ORGAN NAKLİ ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

31 Ekim 2017 tarihinde kuruldu



ALT ÇALIŞMA GRUPLARI

- Nakil hazırlık
- Mevzuat
- Bakteriyel enfeksiyonlar
- Tüberküloz
- Fungal enfeksiyonlar
- Viral enfeksiyonlar

Viral Enfeksiyonlar Alt Çalışma Grubu

- Hande Arslan (Yürütücü)
- Yaşar Bayındır
- Özlem Kurt Azap
- Yasemin Tekçe Tezer
- Rahmet Güner
- Handan Özdemir
- Siren Sezer
- Ebru Kurşun
- Şehnaz Alp
- Seçil Deniz
- Esra Tanyel
- Behice Kurtaran
- Adalet Aypak
- Didem Özer Etik
- Şafak Kaya
- Şenol Çomoğlu
- Ali Acar
- Esra Kazak
- İrem Akdemir Kalkan
- Güle Çınar Aydın
- Barış Otlı
- Filiz Kızılateş
- Selcan Arslan Özel
- Mehtap Aydın
- Gülten Çiçek Ünlü

Solid organ nakli alıcılarında CMV yönetimi durum belgesi

- CMV enfeksiyonu, solid organ nakil (SON) alıcılarında,
 - İnvazif hastalık yapabilir
 - İmmünmodölatör etki ile greft kaybına yol açabilir
- Bu nedenle, nakili takiben gelişebilen aktivasyonunun önlenmesi hastanın ve organın sağ kalımı açısından çok önemlidir .
- Bu belgede SON alıcılarında CMV enfeksiyonunun tanısı, önlenmesi ve tedavisi irdelenmiştir.

- Bu belge ;
 - uluslararası literatürde konu ile ilgili, güncel derleme, uzlaşma raporu, rehber ve bazı çalışmalar
 - ülkemizden İngilizce yayımlanmış, erişkin solid organ alıcılarında yapılmış CMV ile ilgili çalışmalar
irdelenerek ve ülkemiz gerçekleri ile birleştirilerek hazırlanmıştır.
- Burada, hazırlanan yazılı metnin ana başlıkları sunulacaktır.
- Tam metin SONE ÇG web sayfasında yayımlanacaktır.

TANIMLAR

CMV enfeksiyonu

Semptomlar olmaksızın CMV replikasyonunun vücut sıvılarından birinde veya dokuda saptanması (virüs izolasyonu, pp65 antijenemi, PCR)

CMV Hastalığı

CMV enfeksiyonu + CMV hastalığıyla uyumlu semptomların varlığı

Uyumlu semptomlar

- 1. *Viral sendrom:*** İki günden daha uzun süren yüksek ateş, halsizlik, yorgunluk, lökopeni ve veya nötropeni, %5 ve üstü atipik lenfosit varlığı, trombositopeni veya karaciğer fonksiyon testlerinin en az iki kat yükselmesi
- 2. *Son organ tutulum:*** Tutulan organla uyumlu semptomlar

Tanı

Nakil öncesi

- **Anti CMV IgG** (ELİSA ile)

Nakil sonrası CMV enfeksiyon riskini belirlemek için nakil öncesi alıcı ve vericinin CMV IgG' sine bakılmalıdır. Hastaya nakil sonrası uygulanacak CMV yönetim stratejisi bu test sonuçlarına göre planlanmaktadır

- **Anti CMV IgM ve Total CMV antikoru** (ELİSA ile)

Özgüllükleri düşük olduğundan **önerilmemektedir.**

Nakil sonrası dönem:

- **KNAT testi:**
- Kanda KNAT testi, CMV
 - Enfeksiyon tanısında
 - Preemptif tedavi takibinde
 - Tedavi yanıtı takibinde

halen en geçerli testtir.

- Bu yöntem çalışılırken seçilecek örnek önemlidir. Rutinde tam kan veya plazmadan çalışılabilir.
- Hastaların takibi aynı merkezde, aynı yöntemle ve hep aynı örnek türü (plazma veya tam kan) kullanılarak yapılmalıdır.
- ***Anti CMV Ig M /Ig G (ELISA) yeri yoktur***

CMV İmmun Yanıt Testleri

- CMV'ye özgü olmayan ve CMV'ye özgü immünolojik yanıtın incelendiği kompleks immünolojik izleme yöntemleridir
- İmmünolojik yanıtın izlenmesindeki amaç; belirlenen bir eşik değeri ile kıyaslanarak hastanın immün yanıtının, viral reaktivasyonu önleyebilecek düzeyde olup olmadığının belirlenmesidir
- CMV'ye özgü hücre aracılı bağışıklık durumu
 - *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) QuantiFERON,
 - *enzyme-linked immunospot* (ELISpot) testi
 - Akım Sitometri testlerdir
- QuantiFERON®-CMV testi, yüksek riskli D+/R– alıcılarında primer profilaksinin kesilmesinden sonra geç başlangıçlı CMV hastalığı riskinin tahmininde yararlı sonuçlar sağlamaktadır

CMV ENFEKSİYONUNUN YÖNETİMİ

Günümüzde CMV enfeksiyon ve hastalığının yönetiminde kullanılan üç strateji vardır:

- Enfeksiyon gelişimini önlemek için olan stratejiler
 - Evrensel profilaksi
 - Preemptif tedavi
- Hastalık tedavisi

EVRENSEL PROFLAKSİ:

- Nakil alıcılarında CMV enfeksiyonu için en riskli dönem olan, nakilden sonra immünsüpresyonun en yoğun olduğu 3-6 aylık dönemde 10. gününden itibaren, (3-6 ay) antiviral ilaç uygulamasıdır
- **Önerilen antiviral ve dozu** Valgansiklovir 1x900mg/gün (BFT normal ise)

PREEMPTİF TEDAVİ:

- Nakil alıcısının kanında ilk 3 ay düzenli aralıklarla CMV DNAemi varlığının takip edilmesi, anlamlı viral replikasyon saptanınca antiviral tedavi başlanmasıdır.
- Preemptif tedavi için KNAT testinde evrensel bir eşik değeri yoktur.
- Her merkez kendi eşik değerini kendi belirlemek durumundadır.
- **Önerilen antiviral ve dozu:** Valgansiklovir 2x900mg/gün (BFT normal ise)
- **Tedavi süresi:** KNAT testi negatifliği ile belirlenir.

Erişkin organ alıcılarında önerilen CMV önleme yaklaşımları

Organ	Serodurum	Risk	Öneri	Alternatif
Tüm	D-/R-*	Düşük	Diğer herpes infeksiyonları için antiviral profilaksi	Preemptif tedavi
Böbrek	D+/R-	Yüksek	6 ay profilaksi veya preemptif tedavi	
	R+	Orta	3 ay profilaksi veya preemptif tedavi	
Karaciğer	D+/R-	Yüksek	3-6 ay profilaksi veya preemptif tedavi	
	R+	Orta	3 ay profilaksi veya preemptif tedavi	
Kalp	D+/R-	Yüksek	3-6 ay profilaksi (CMV IgG ekleyen otörler var)	Preemptif tedavi
	R+	Orta	3 ay profilaksi veya preemptif tedavi	
Akciğer	D+/R-	Yüksek	6 -12 ay profilaksi (CMV IgG ekleyen otörler var)	Preemptif tedavi
	R+	Orta	6 ay profilaksi	

*D-/R- hastalar için lökositten arındırılmış kan ürünü veya CMV seronegatif kan ürünü önerilir.

CMV HASTALIĞI TEDAVİSİ

- Böbrek fonksiyonu normal hastalarda :
 - Ağır enfeksiyonlarda: Gansiklovir iv (2x 5mg/kg)/gün
 - Orta ve hafif enfeksiyonlarda: Valgansiklovir oral (2x900 mg)/gün
- Organ alıcılarında asiklovir, valasiklovir, CMV immünglobülini CMV hastalığı tedavisinde önerilmez
- CMV hastalığı tedavisinde alternatif tedavi ajanı foskarnettir.
- **Optimal tedavi süresi:**
 - En kısa tedavi süresi iki hafta olmalıdır.
 - Tedavi süresince haftalık viremi takibi yapılmalıdır, bir veya ardışık iki negatif sonuç saptandığında tedavi sonlandırılabilir

Ülkemizde güncel durum

- Ülkemizde organ transplantasyonu 1975 yılında böbrek nakli ile başlamış, yıllar içinde ivmelenerek günümüzde son dönem organ yetmezliği gelişen hastalarda tedavi opsiyonu haline gelmiştir
- Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2008-2018 SON sayıları toplam 28.842 dir.
- Global Observatory on Donation Transplantation (GONDT) kuruluşunun 2015 yılında organ naklindeki en aktif ülkeler sıralamasında Türkiye 75 ülke içinde 19. sıradadır
- Bu veriler ışığında nakil hastalarında CMV takip ve önlenmesinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.
- 2019 Ocak itibariyle ülkemizde aktif nakil yapan merkez sayısı 99 dur.

Ülkemizde CMV yönetimi ile ilgili sorunlar

- Ülkemizde organ nakil alıcılarında nakilden sonraki ilk 100 gün valgansiklovir profilaksisi uygulaması geri ödeme kapsamındadır.
- Uluslararası rehberler
 - orta ve hafif CMV hastalığı tedavisi,
 - ardışık tedavi
 - sekonder profilaksideoral valgansiklovir kullanımını önermektedir.

Oral valgansiklovir, iv gansiklovir kullanımından daha kolay ve maliyet etkin bir tedavi yöntemidir.

Bu nedenle geri ödeme planında gerekli düzenlemenin yapılması beklenmektedir.

