

## **CMV ne kadar biliyoruz?**

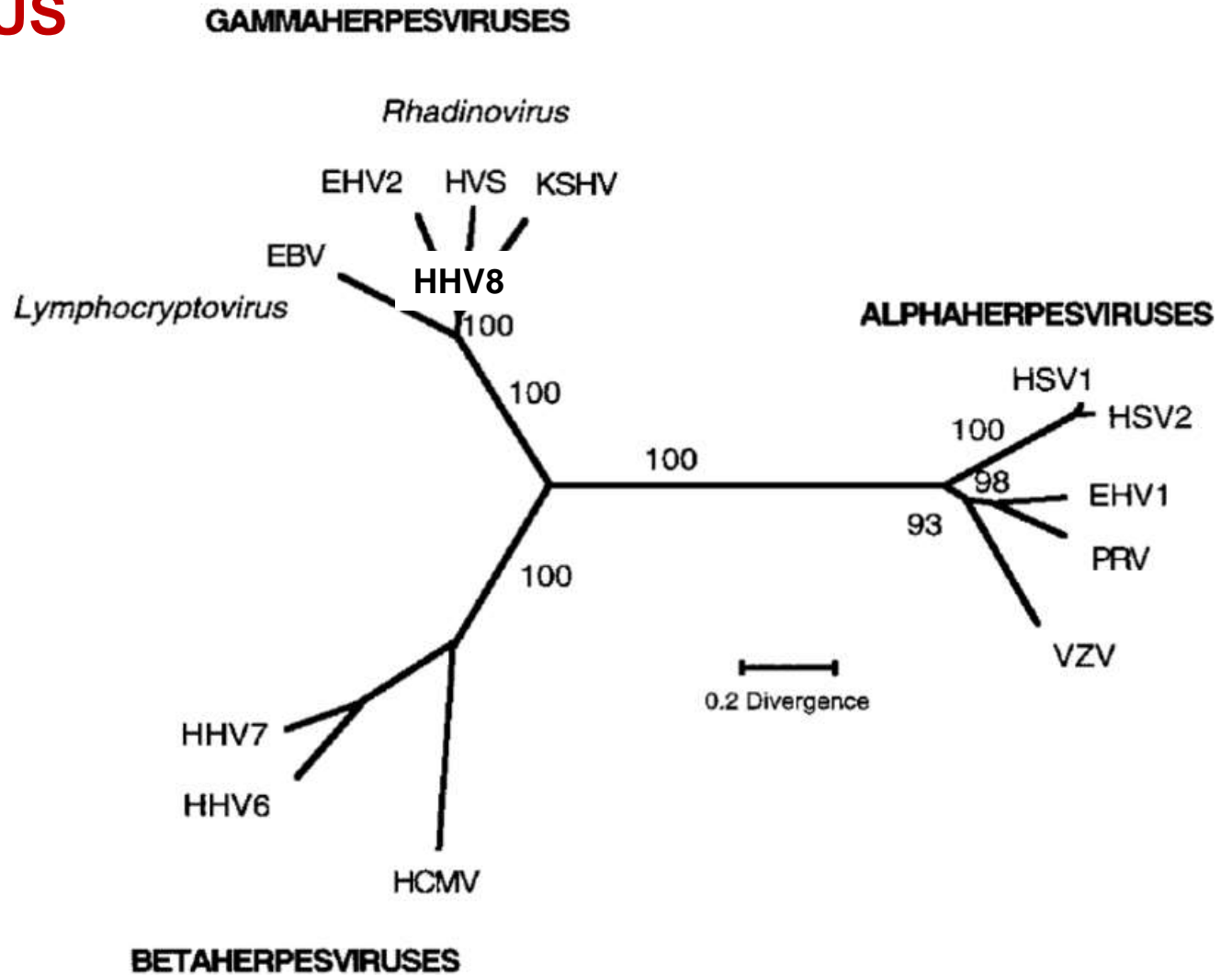
Hande Arslan

Başkent ÜTF

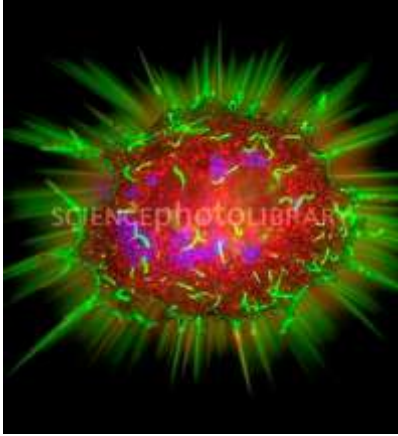
İnfeksiyon Hastalıkları

Klinik Mikrobiyoloji AD

# HERPES VİRUS AİLESİ



# CMV



- Çok eski
- Evolusyoner
- Latent

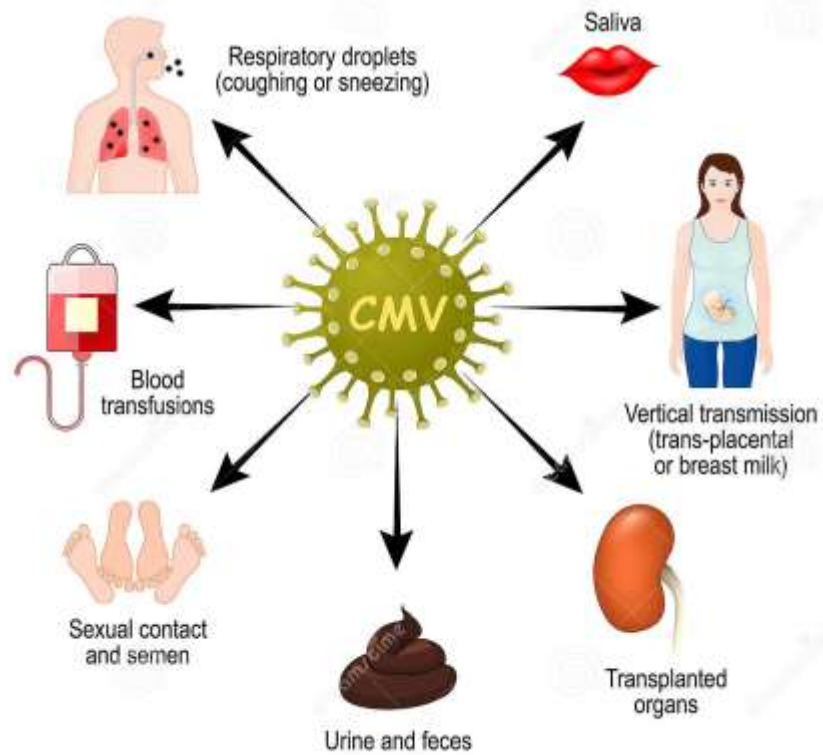
## CMV konakları

- İnsan (HCMV)
- Gine domuzu
- Fare
- Rat
- Hemster
- Şempanze
- Rodentler

## HCMV

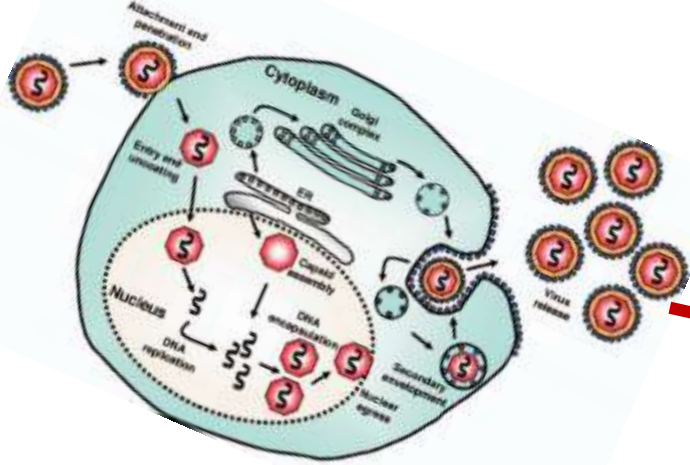
- Gelişmiş ülkelerde %60
- Gelişmekte olan ülkelerde %90 seropozitif

# Cytomegalovirus (transmission)



# CMV Konak ilişkisi

## Primer CMV enfeksiyonu



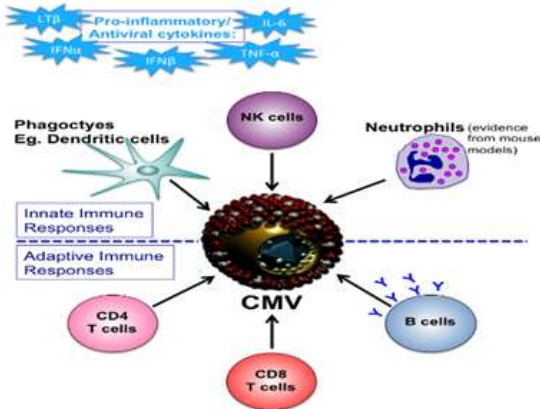
**Mononükleer hücreler (CD34)**

PMNL  
Vasküler endotel  
Fibroblast  
Nöronal hücreler  
Renal epitel h. vb.

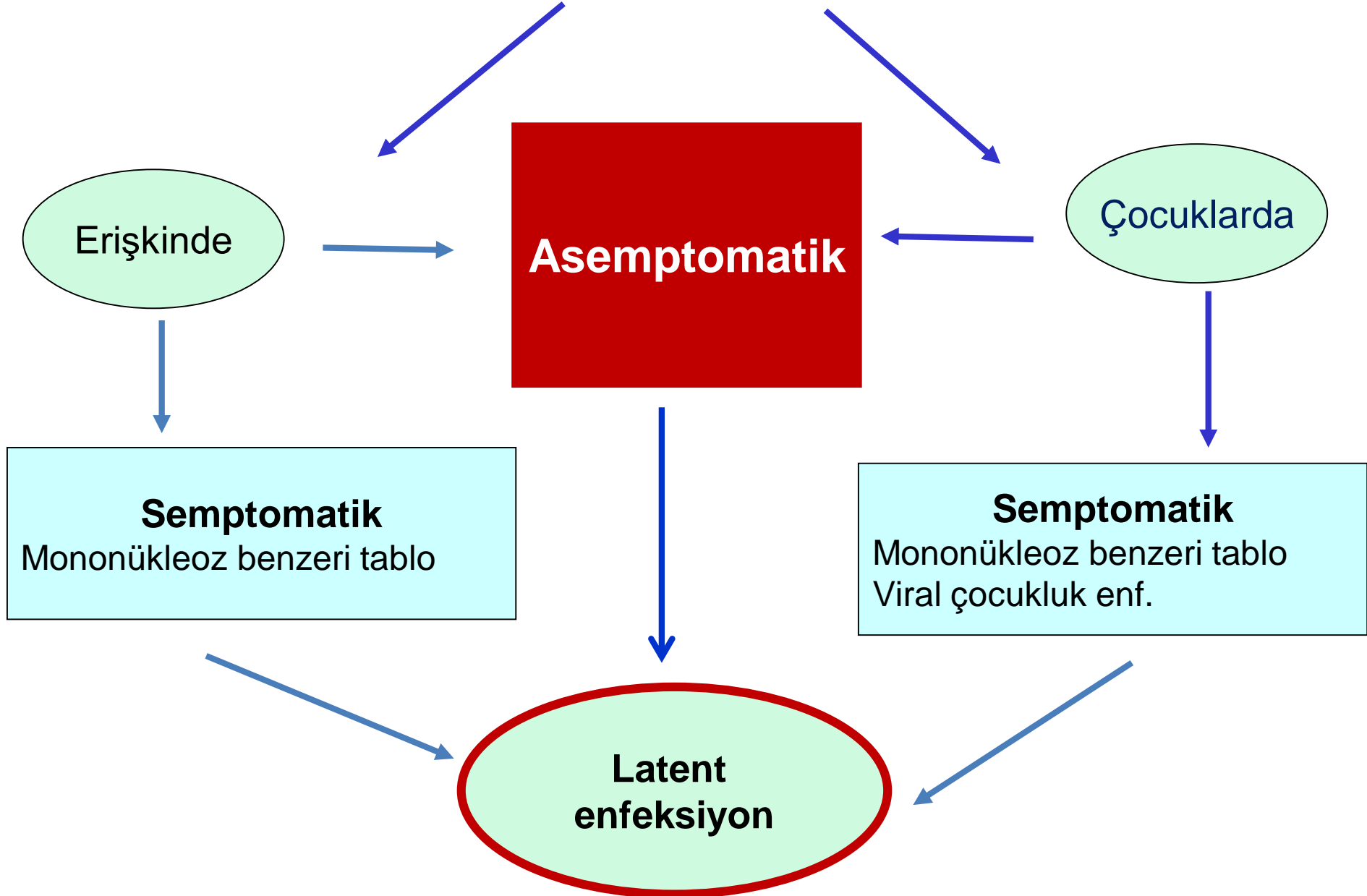


Bağışıklık sistemi

Konak hücre  
latent infeksiyon



# Primer CMV infeksiyonu



# CMV aktivasyonu

Konak hücre latent infeksiyon

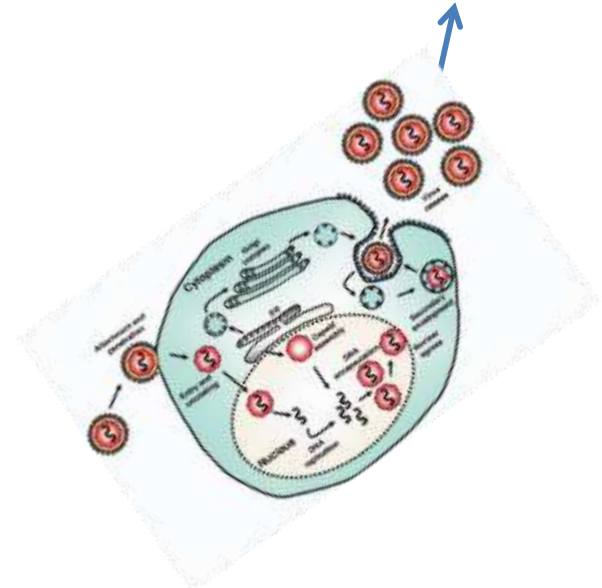
**Mononükleer hücreler  
(CD34)**



Vasküler endotel  
Fibroblast  
Nöronal hücreler  
Renal epitel h. vb.



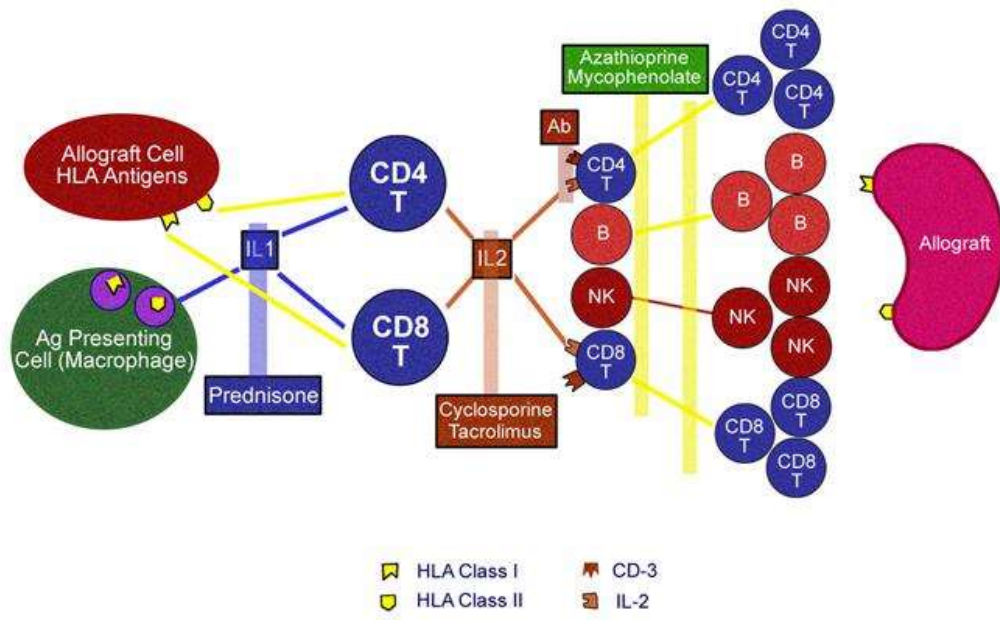
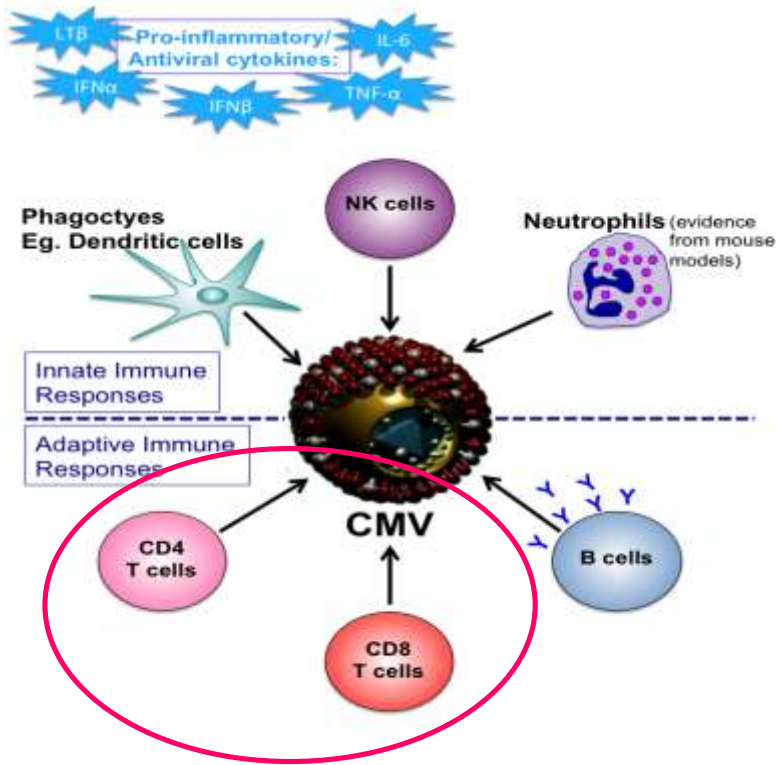
Kemikiliği  
Böbrek  
GİS  
Karaciğer  
Akciğer  
Beyin  
Göz vb.tutulumu  
İndirekt etkiler



Virus aktivasyonu



# CMV aktivasyonu kimlerde görülür?

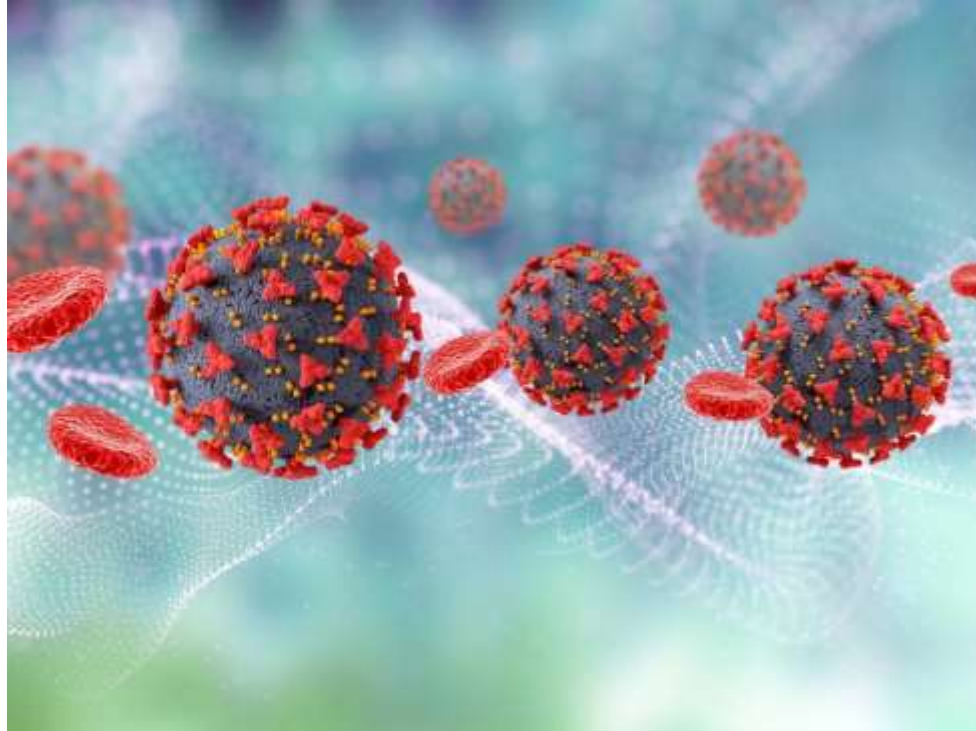




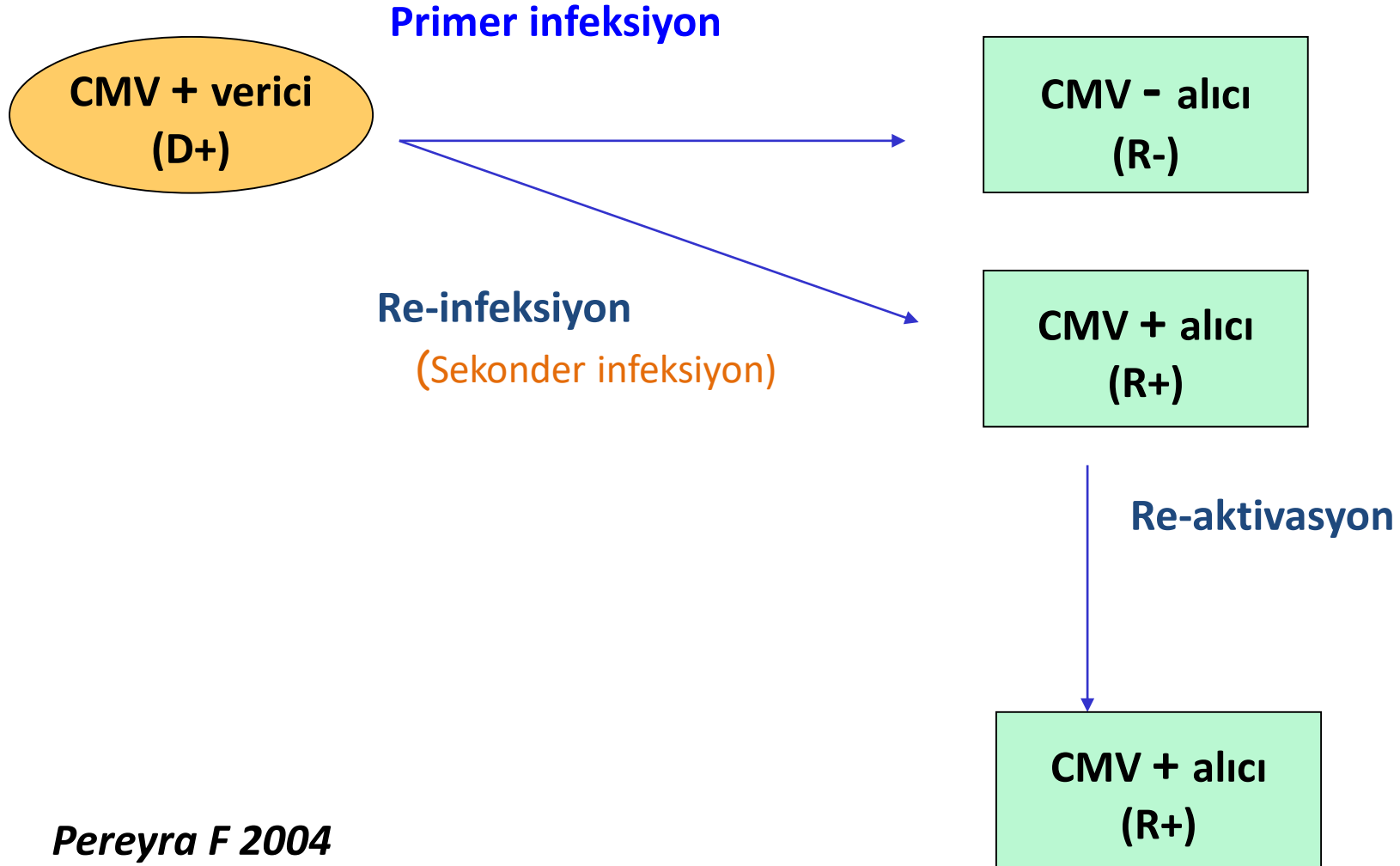
# CMV aktivasyonu kimlerde görülür?

- Solid Organ Nakli Hastaları
- Kök Hücre Nakli hastaları
- AIDS hastaları
  
- Onkolojik maligniteler
- Septik şok hastaları/ Yanık hastaları
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Otoimmün hastalıklar
  
- İmmünoşenesens

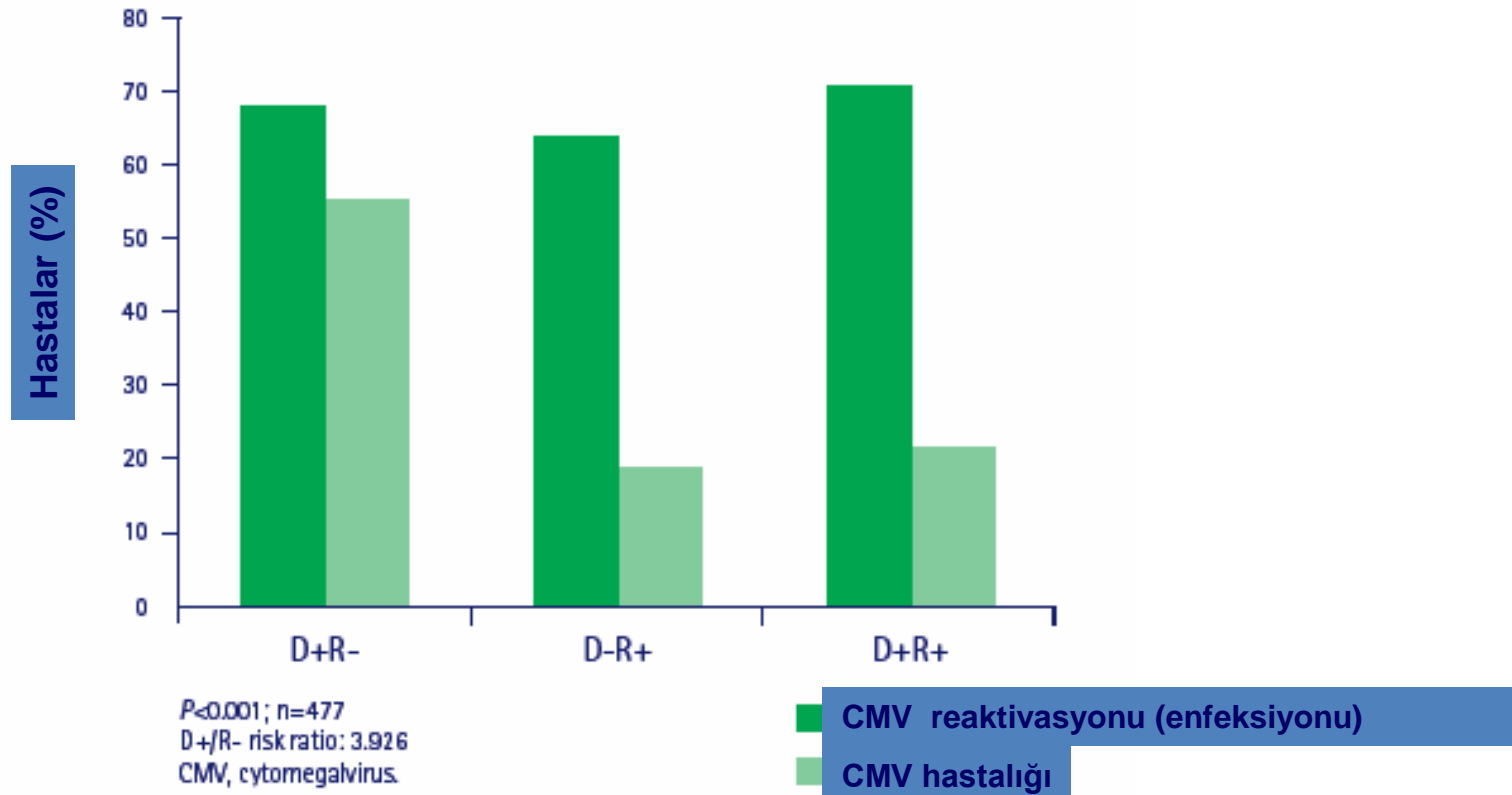
Nakil hastalarında CMV infeksiyonu sık mıdır?



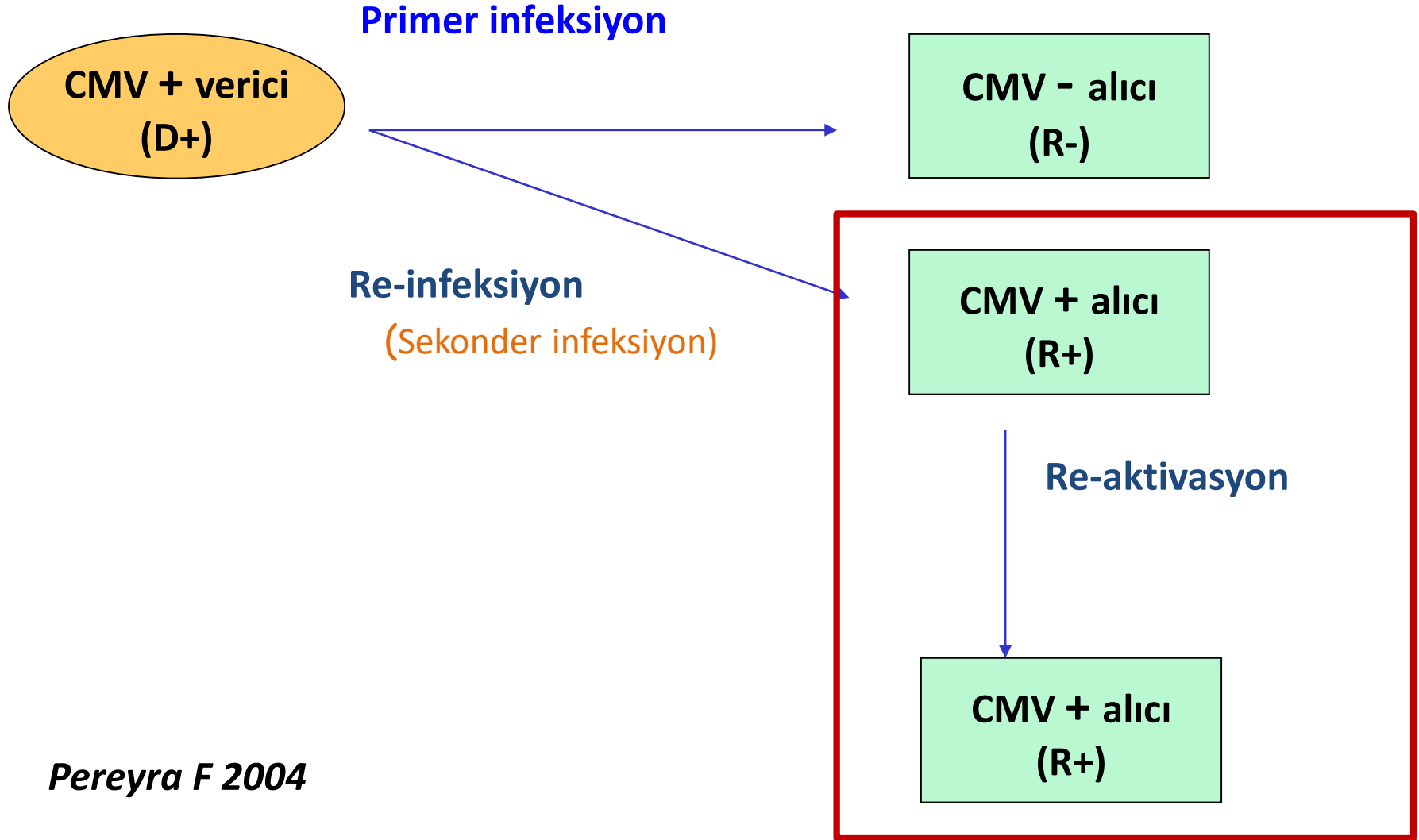
# SOT alıcılarında CMV infeksiyonları



# Renal TX alıcılarında reaktivasyon/ hastalık riski

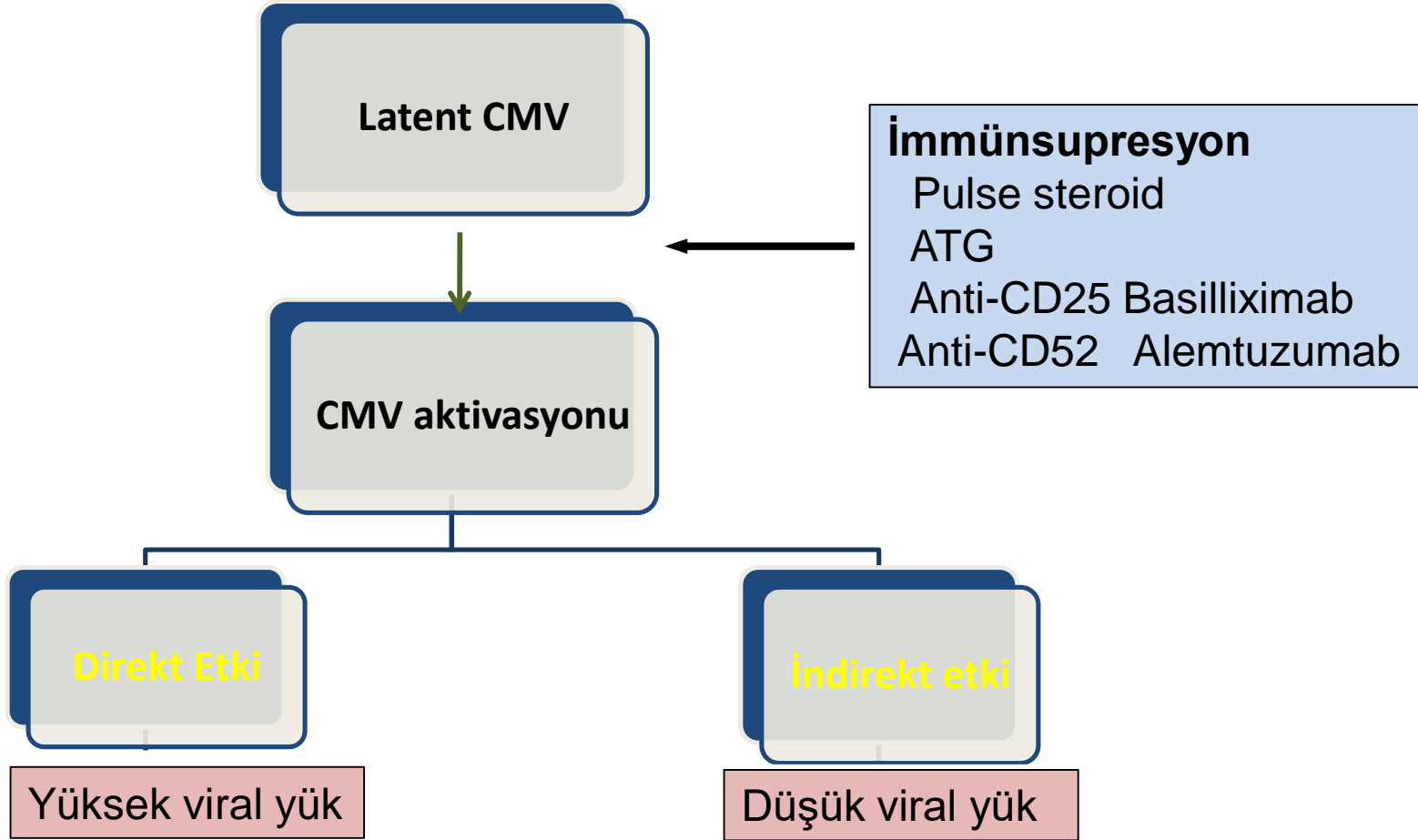


# SOT alıcılarında CMV infeksiyonları



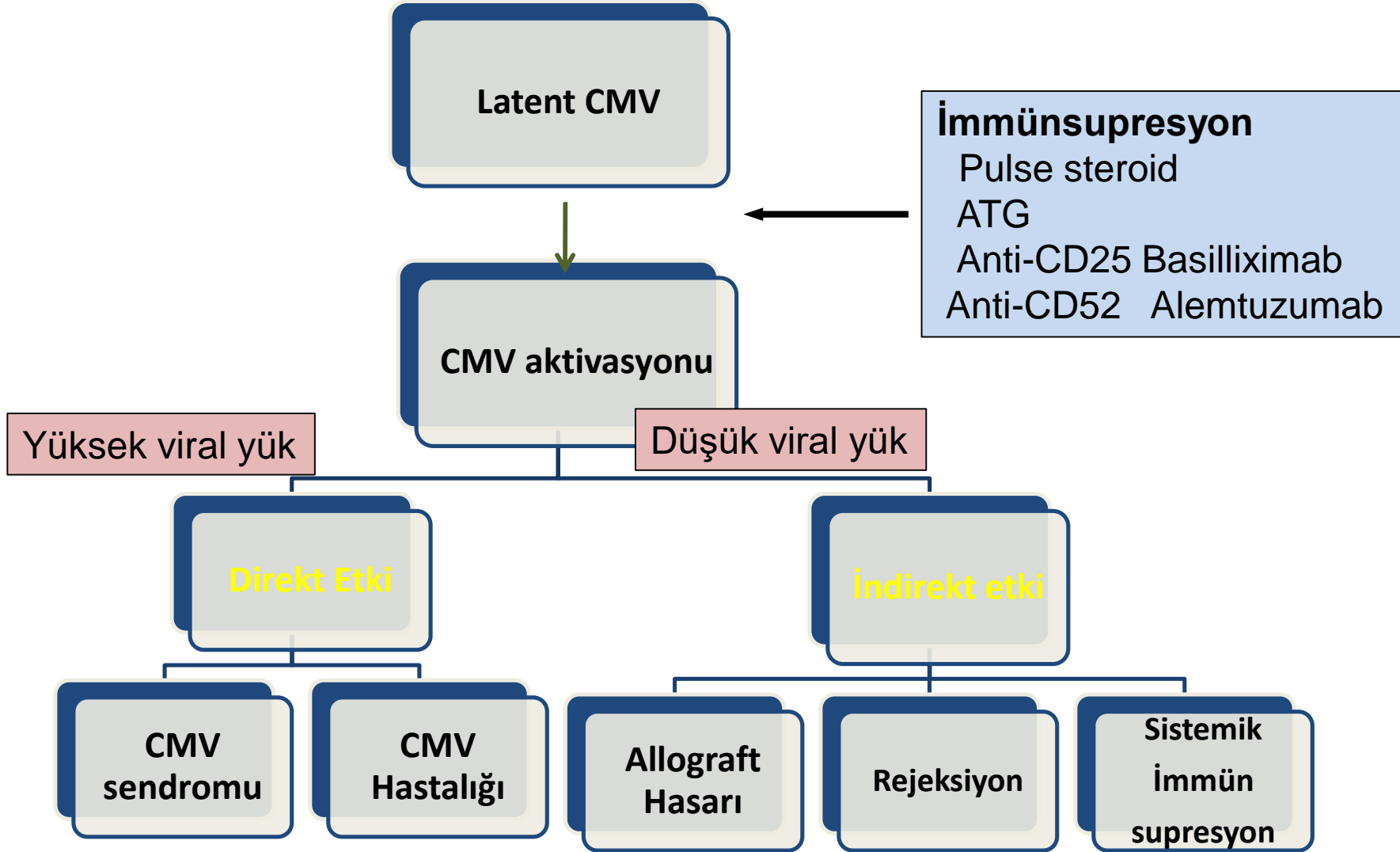
CMV aktivasyonu nasıl sonuçlanır?

# SOT alıcılarında CMV





# SOT alıcılarında CMV



## İndirekt etkiler;

- Nakil organ hasarı
  - Böbrek fonksiyonlarında bozulma
  - Safra yollarında erime
  - Ateroskleroz
  - Bronşiolitis obliterans
- Nakil organ rejeksiyonu
- İmmünmodülasuona bağlı fırsatçı koinfeksiyonlar

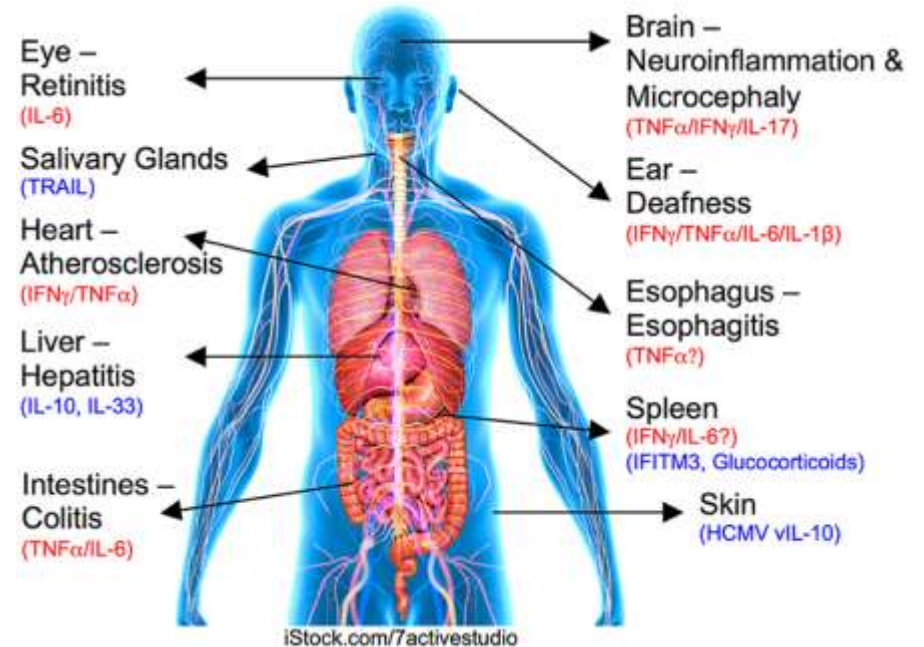
# Direkt etkiler

- **CMV enfeksiyonu:** Semptom olmaksızın CMV replikasyonunun varlığı (Vücut sıvıları, kan veya doku örneklerinden virus izolasyonu veya PCR/Agemi gösterilmesi)
- **CMV Sendromu:** CMV enfeksiyonu + aşağıdaki bulgulardan ikisi
  - Ateş, halsizlik,
  - Lökopeni veya nötropeni
  - Trombositopeni
  - AST/ALT yüksekliği

- **CMV son organ hastalığı/ doku invazif hastalık:**

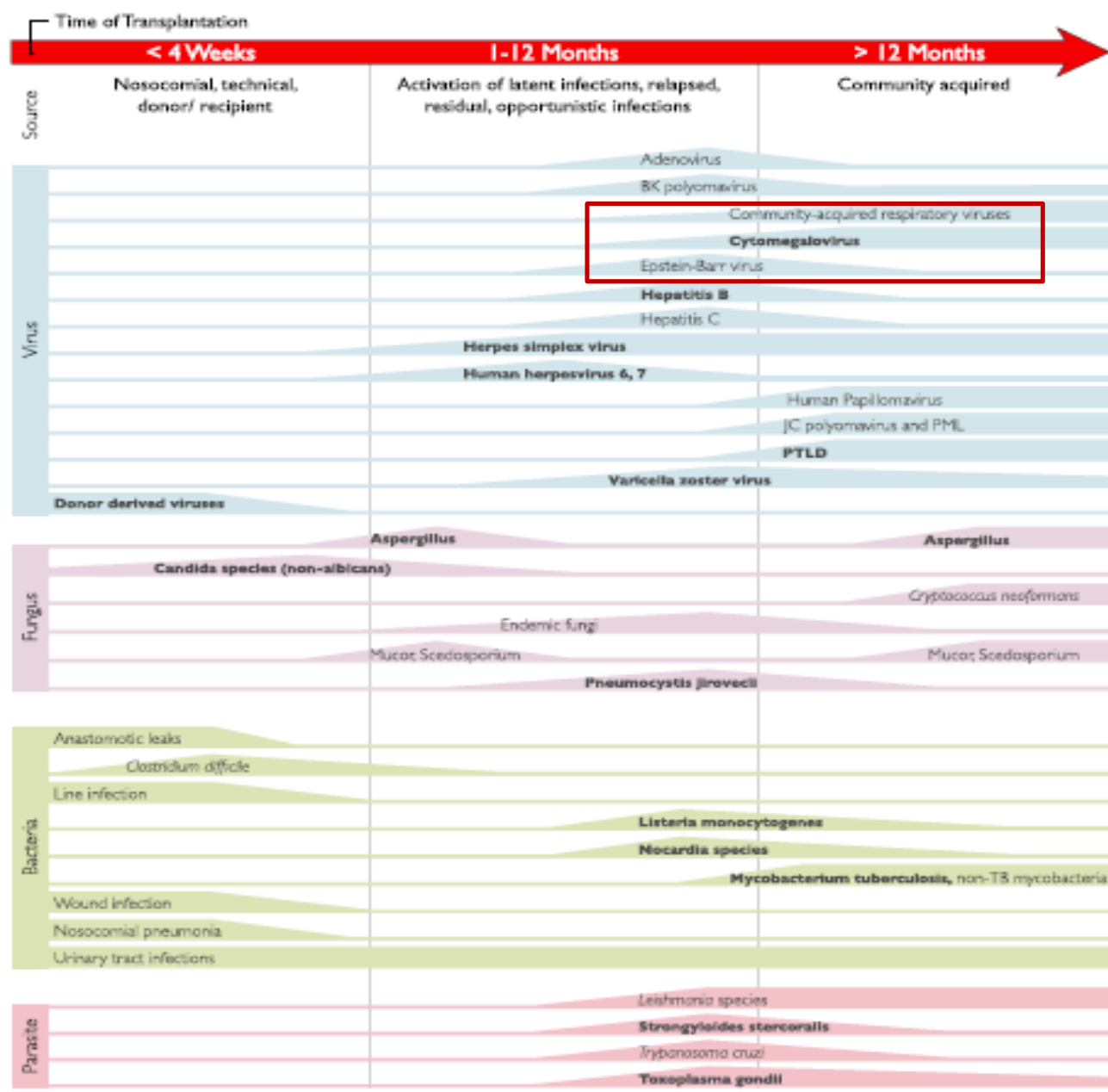
- CMV enfeksiyonu + organ tutulumu

- GİS (kolit, hepatit, özefajit, gastrit)
- Pnömonit
- SSS (ensefalit, miyelit, poliradikülopati, vb)
- Retinit,



Nakil alıcılarında CMV enfeksiyonu ne zaman gelişir?

# Timeline of Common Post-Transplant Infections



# Klinik

- **Proflaksi sonrası geç gelişen CMV hastalığı:**  
Proflaksi sonlanımını takiben 6 ay içinde ortaya çıkan CMV hastalığı
- Riskin yüksek olduğu hastalar
  - D+/R- alıcı
  - Proflaksinin kısa tutulması
  - İmmünsüpresyon düzeyinin yüksek olması
  - Akciğer transplantasyonu
  - Allograf rejeksiyonu
- Klinik tablo daha silik olabilir



Tanıyı nasıl koyalım?

# Tanı

- **Seroloji**
- **NAT (Kantitatif)**
- **Ag.emi**
- **Spesifik T hücre takibi**
- **Histopatoloji**

# Seroloji:

## Nakil öncesi

### Anti-CMV IgG

- Nakil sonrası hastalık gelişme riskini belirlemek için çok önemli
  - Sonuç: CMV D+/R+ gibi belirlenmeli

### Anti-CMV IG M veya total Anti-CMV

- Duyarlılık ve özgüllükleri çok düşük ÖNERİLMEZ

## Nakil sonrası

**CMV** infeksiyon reaktivasyonu veya hastalık tanı/ takibinde IgM veya IgG bakılmaz

# Kantitatif Nükleik Asit testleri

## HCMV DNA

- Tam kan/ plazma “Real-time” PCR

## Kullanım alanları

### Nakil sonrası:

- Reaktivasyona karar vermek için; preemtif tedavi kararında
- Hastalık tedavi yanıtı takibinde
- Hastalık tanısında?
  - Son organ hastalıklarının kesin tanısı histopatolojik inceleme
  - Kanda CMV DNAemi replikasyonu gösterir
  - Kanda CMV negatifliği; negatif prediktif değeri yüksek (GIS tutulumu hariç)
  - Bazı vücut sıvılarında yüksek viral yük anlamlı

# Kanda kaç kopya/ml anlamlı?

- Transplant merkezleri aynı teknik, örnek tipi ile çalışmalı
- Bugün için preemptif tedavi veya hastalık tanısında belirlenmiş viral yük eşik değeri yok
  - Preemptif tedavi; haftalık takiplerdeki titre artışı mutlak viral yük miktarından daha önemli
  - Hastalık tanısı: bir organ tutulumunun klinik bulgularının yanında kan/vücut sıvılarında viral yükün yüksek olması

## KC nakil alıcılarında çalışma

- eşik değer > 5000 kopya/ml %87 özgül, %86 duyarlı
- eşik değer > 20.000 kopya/ml %100 özgül

*Humar A. 1999*

- Düşük viral yük ve organ bulgularının varlığı ??

# Diğer vücut sıvılarında CMV PCR

## BAL

- Randomize klinik çalışmalar yok
- Tükrük ve solunum sekresyonları ile viral atılım mümkün; düşük viral yük?
- Klinik bulgular varlığında tedavi kararı vermek için; BAL'da viral yük önemli
  - AC nakil alıcılarında
  - KHN alıcılarında
  - Diğer SOT alıcılarında anlamlı kabul edilebilir.

# Diğer vücut sıvılarında CMV PCR

## BOS

- Relatif olarak asellüler
- Klinik uyumlu olgularda CMV DNA pozitiflik enfeksiyon lehine en önemli laboratuvar bulgusu
- Saptanmaması?

## İdrar/dışkı

- Trans hastalarının %50'sinde viral atılım var
- Pozitiflik anlamlı değil

## Aquöz ve vitral sıvı

- Fundoskopik tanıli hastalarda pozitiflik hastalığı konfirme eder
- Tedavi başarısında kantitatif teknik kullanılmış



# CMV'de İmmüntakip

- Organ alıcılarında Nötropeni ve lenfopeni sık görülür;
  - İmmünsüpresif ajanlar
  - Antibiyotik proflaksisi
  - Viral infeksiyonlar vb.
  - Anti CMV proflaksi
- Lenfopeni (<500hücre/mikrolitre ) ile CMV reaktivasyonu ilişkili bulunmuş.
  - *Yoon M 2022, Gardiner 2018*

# CMV'de İmmüntakip

- CMV'nin immün kontrolünde
  - NK hücreleri,
  - B lenfositler
  - T Lenfositler (CD4, CD8) rol oynar.
- Transplantasyon sonrası CMV-spesifik hücresel immünitinin kantitasyonu ve takibi CMV reaktivasyonunu ve hastalığını predikte edebilir

# CMV'de İmmüntakip

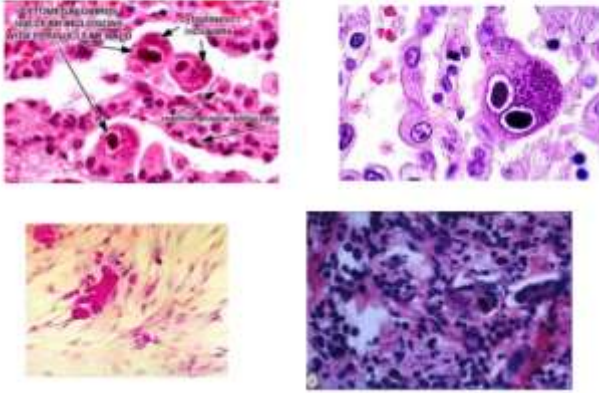
Table 4 CMV immunologic monitoring platforms and indications after transplantation [74, 75, 147–150]

	Platforms and indications	Comments and examples
Assays	Flow cytometry-based multimer or intracellular cytokine staining	<p>Various laboratory developed tests</p> <p>Parameter measurement: intracellular cytokines and cell surface markers</p> <p>May differentiate CD4+ and CD8+ T cells</p> <p>May detect intracellular cytokines, most often interferon-gamma</p> <p>May detect cell activation markers</p>
	Enzyme-Linked Immuno Spot (ELISPOT)	<p>T.spot-CMV</p> <p>T-track CMV</p> <p>Parameter measurement: IFN-<math>\gamma</math> production by CD4+ and CD8+ T cells</p>
	Interferon-gamma release assays (IGRA)	<p>Measure cytokines (often, interferon-gamma) in samples activated by CMV antigens</p> <p>QuantiFERON-CMV</p> <p>Parameter measurement: IFN-<math>\gamma</math> production by CD4+ and CD8+ T cells</p>
Clinical indications	CMV risk stratification	<p>Predict the risk of:</p> <p>Post-transplant CMV viremia</p> <p>Post-prophylaxis CMV disease</p> <p>CMV disease progression</p> <p>Relapse or recurrence</p>
	Guide initiation of pre-emptive therapy	<p>Lack of adequate CMV-specific immunity may indicate need for treatment of asymptomatic CMV replication</p> <p>Adequate CMV-specific immunity characterize spontaneous clearance of asymptomatic CMV replication</p>
	Guide duration of antiviral treatment	<p>Adequate CMV-specific immunity may indicate sufficient antiviral therapy (optimal duration of treatment), with low risk of CMV relapse</p>

CMV cytomegalovirus, *ELISPOT* enzyme-linked immunospot, *IGRA* interferon-gamma release assay, *IFN- $\gamma$*  interferon- $\gamma$

# Histopatoloji

## Diagnóstico



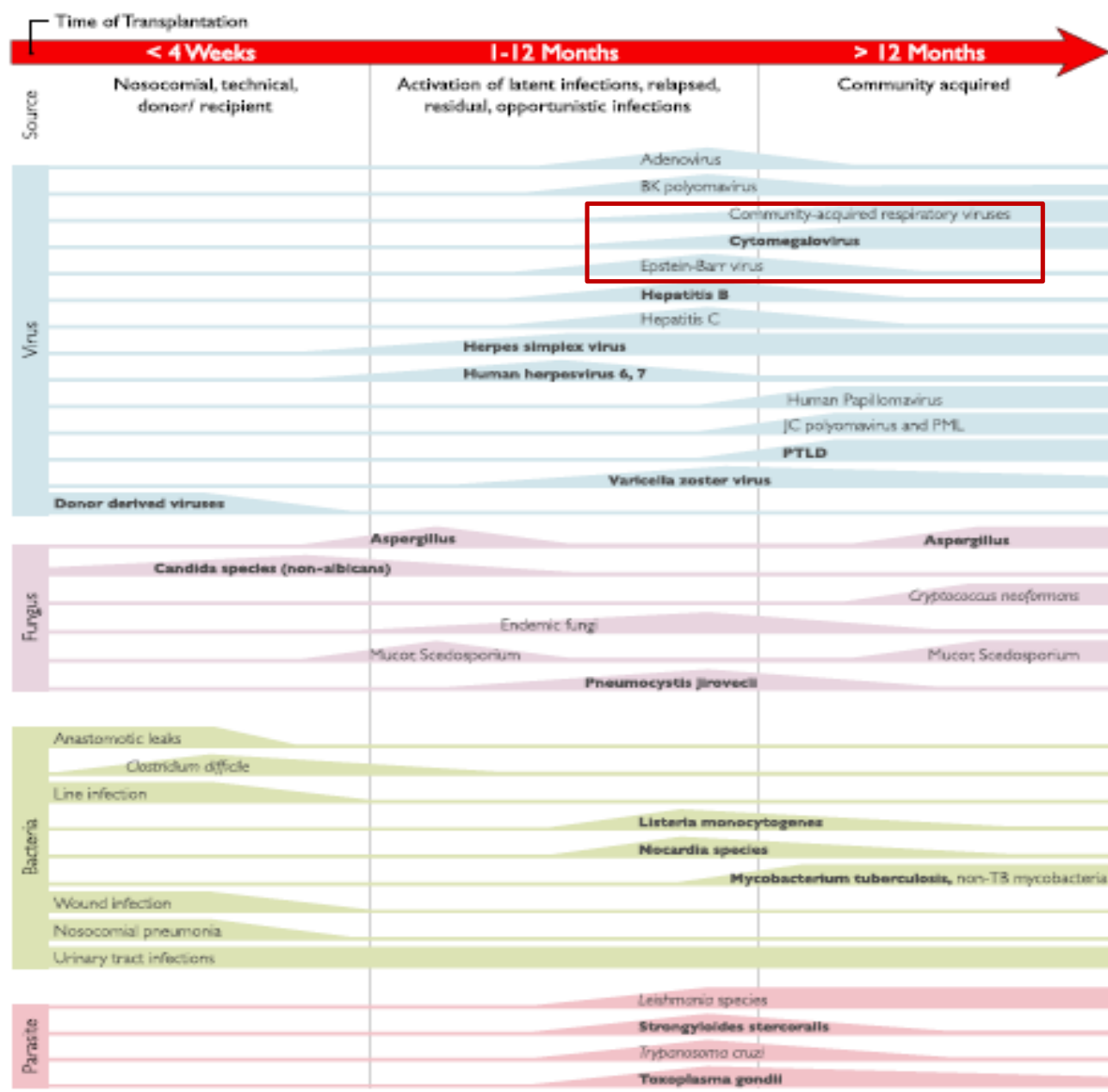
- Doku invazif hastalıkların tanısında altın standart
- Baykuş gözü hücreler
- İmmünohistokimyasal boyama
-

CMV gelişimini nasıl engelleyebiliriz?

# Nakil alıcılarında CMV enfeksiyonunun yönetimi

- Reaktivasyonun önlenmesi
  - Proflaksi
  - Preemptif tedavi
  - Serolojik match
    - Organ alıcıları için D-, R-/ + için
- Gelişen CMV hastalığının (CMV sendromu veya son organ hastalığı) tedavisi

# Timeline of Common Post-Transplant Infections



# CMV İnfeksiyonunun yönetimi

Latent  
infeksiyon

Aktif  
İnfeksiyon

Hastalık

Viremi

Semptomlar



Proflaksi

Preemptiv

Tedavi

10-100/200 gün antiviral  
Uygulanacak grup  
-Yüksek risklilere (D+ R-)  
-Tüm hastalara ( R+)

-100 gün süreyle  
-Asemptomatik viral  
yük takibi  
(haftada bir kez)  
-Optimal eşik değer  
aşılınca semptomdan  
önce antiviral tedavi

Etkene yönelik  
tedavi



# CMV İnfeksiyonunun yönetimi

Latent  
infeksiyon

Aktif  
İnfeksiyon

Hastalık

Viremi

Semptomlar



Proflaksi



Preemptiv



Tedavi

SOT alıcılarında  
tercih edilen;  
Lojistik nedenle

KHN alıcılarında  
tercih edilen

Proflaksi sonucu%20-30  
engrafman gecikmesi  
ve nütropeniye neden  
olur; bakteriyel ve fungal  
infeksiyon riski artar

## CMV profilaksisinde kullanılacak antiviraller:

- Gansiklovir ( organ nakli)
- Valgansiklovir ( biyoyararlanımı%60)
- Letermovir
  - Allojeneik KHN naklinde onaylı
  - Organ nakli ?
    - 601 böbrek nakli alıcısı çalışması
      - » non inferior etki
      - » daha düşük yan etki, daha az oranda tedavi sonlandırımı

*Limaye AP 2022*

- CMV tedavisinde kullanılabilecek antiviraller:
  - İlk sıra seçenekler:
    - Gansiklovir
    - Valgansiklovir
  - İkinci sıra seçenekler; (direnç veya refrakter hastalık)
    - Foskarnet
    - Cidofovir/brincidofovir
    - Maribavir
    - *Letemovir önerilmiyor ( direnç eşiği düşük)*

**Table 2** Antiviral drugs for cytomegalovirus prophylaxis and treatment

	Prophylaxis	Treatment	Main side effect
<b>Preferred drugs</b>			
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
<b>Alternative drugs</b>			
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

# Korunma

## PROFLAKSİ

Süre; Nakilin 10. gününden itibaren 3-6 ay

- **SOT**; Valgansiklovir
- **KHN**; Letermovir

## PREEMPTİF TEDAVİ

Süre; En az 14 gün, negatif PCR testi ile sonlandırılmalı)

- **SOT**; valgansiklovir
- **KHN**; valgansiklovir veya gansiklovir (parenteral)

# CMV Hastalığında Tedavi

Tedavinin iki komponenti:

1. Antiviral tedavi
2. Rejeksiyon riski yok ise immünsupresif tedavinin kontrollü olarak azaltılması

## İlk tercih antiviral tedavi

Böbrek fonksiyonu normal hastalarda

- **Ağır infeksiyonlarda:** Gansiklovir IV (2 x 5mg/kg)
- **Orta/ hafif infeksiyonlarda:** Valgansiklovir (2x900 mg )
- Gastrointestinal tutulum varlığında valgansiklovir biyoyararlanımı?

## Optimal tedavi süresi:

- En az iki hafta
- Haftalık viremi takibi yapılmalı
- Yüksek sensitivitedeki kit ile bir, düşük sensitivitedeki kitle iki ardışık negatif sonuç bulununca tedavi sonlandırılabilir
- Başlangıçta viral yük azalmayabilir hatta artabilir, bu durum tedavi değişikliği gerektirmez

- **Tedavi sırasında**

- mutlaka böbrek fonksiyonları takip edilmeli ;doz ayarlanmalı
- düzenli aralıklarla kan sayımı yapılmalı; Lökopeni geliştiği durumlarda GCSF başlanır
- tedavi sonlandırıldıktan sonra reenfeksiyon veya relaps açısından klinik/ virolojik/ immünolojik takip
- sekonder profilaksi?



# Dirençli veya refrakter CMV infeksiyonu

- Antiviral direnç giderek artmakta nedenleri;
  - Düşük doz antiviral profilaksi
  - Valgansiklovir kullanımı sırasında supratherapötik dozlar
  - Uzamış (val)gansiklovir kullanımı
  - D+/ R- nakil.
  - Yoğun immünsupresif tedavi
  - Yüksek viral yük
  - Akciğer nakli
  - Son organ tutulumlu hastalık
- 3 farklı direnç mekanizması var
  - **UL97mutasyonu**
  - UL 54 mutasyonu
  - UL 56 mutasyonu

## (VAL) gansiklovir direnci

- Düzenli 2 haftalık tedavi sonrasında, semptomların düzelmediği veya CMV PCR düzeyinin 10 kat azalmadığı durumlar
- Profilaksi sırasında CMV-DNA emi yükselmesinin görüldüğü durumlar

### **Alternatif tedavi:**

- Foscarnet, ( renal toksik/ elektrolit imbalansı)
- Sidofovir , ( renal toksik)
- **Maribavir**
- Adaptif CMV spesifik T cell terapi: KHN de kullanılmış, etkin bulunmuş



# Maribavir: First Approval

Connie Kang<sup>1</sup>

Published online: 11 February 2022

© Springer Nature Switzerland AG 2022

## Maribavir (LIVTENCITY™): Key points

A CMV enzyme pUL97 kinase inhibitor is being developed by Takeda Pharmaceuticals for the treatment of CMV infections.

Received its first approval on 23 Nov 2021 in the USA.

Approved for use in adults and paediatric patients ( $\geq 12$  years of age and weighing  $\geq 35$  kg) with post-transplant CMV infection/disease that is refractory to treatment (with or without genotypic resistance) with ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet.

# İmmünoterapi

- Polikonal antikor tedavileri: Anti-HCMV hiperimmunglobulin (Cytotec, Cytogam)  
Bugün için torasik ve çoklu organ naklinde gansiklovir tedavisiyle birlikte uygulanmasının başarılı sonuçlarını bildiren çalışmalar var
- Monoklonal antikor tedavileri:  
Primer enfeksiyonu önlemek üzere  
Çalışmalar devam ediyor

## Aşılar

- Sonuçlar karmaşık
  - Viral protein subunit aşısı
  - Plazmid DNA aşısı
  - Bivalent rekombinant RNA viral vektör subunit aşısı
  - Vaccinia Ankara peptid aşısı

# CMV spesifik T hücre tedavisi

- CMV peptit epitoplari ile stimüle edilmiş otolog periferik kan hücreleri
- KHN için daha çok kullanılan bir yöntem
- Organ nakli çalışmaları kısıtlı

**CMV**



**CMV**

(**C**ucumber **M**osaic **V**irus)

