



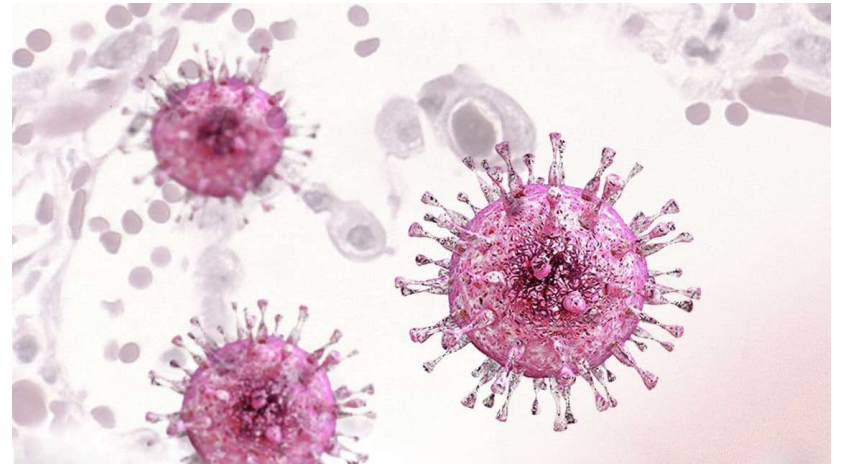
Nakli alıcılarında CMV yönetimi

Zor olgular

Dr. Elif Ateş

Dr. Bircan Kayaarslan

Dr. Hande Arslan



Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum

Per Ljungman,^{1,2,4} Roy F. Chemaly,³ Fareed Khawaya,³ Sophie Alain,⁴ Robin Avery,⁵ Cyrus Badshah,⁶ Michael Boeckh,^{7,8} Martha Fournier,⁹ Aimee Hodowanec,¹⁰ Takashi Komatsu,¹⁰ Ajit P. Limaye,¹¹ Oriol Manuel,¹² Yoichiro Natori,¹³ David Navarro,^{14,15} Andreas Pikis,¹⁰ Raymund R. Razonable,^{16,17,4} Gabriel Westman,^{18,19} Veronica Miller,²⁰ Paul D. Griffiths,²¹ and Camille N. Kotton²²; for the CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum

¹Department of Public Health and Clinical Medicine, Stockholm University, Stockholm, Sweden; ²Department of Infectious Diseases, Stockholm University, Stockholm, Sweden; ³Department of Infectious Diseases, University of California, San Francisco, San Francisco, California; ⁴Department of Infectious Diseases, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁵Department of Infectious Diseases, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ⁶Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Department of Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, Washington; ⁸Department of Infectious Diseases, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁹Department of Infectious Diseases, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; ¹⁰Department of Infectious Diseases, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ¹¹Department of Infectious Diseases, University of Texas at Dallas, Dallas, Texas; ¹²Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹³Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹⁴Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹⁵Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹⁶Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹⁷Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹⁸Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ¹⁹Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ²⁰Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ²¹Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas; ²²Department of Infectious Diseases, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas

CMV Definitions in Transplant Patients • CID 2024:79 (15 September) •

Special Feature

OPEN



The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriol Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD²; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

1. Olgu

- **Hasta:** 58 yaşında erkek
- **Öykü:** 6 ay önce kadavradan (D+/R+) karaciğer nakli yapılmış
- **İmmünsüpresyon:** Takrolimus + mikofenolat mofetil + prednizolon
- **Profilaksi:** İlk 3 ay valgansiklovir
- **Başvuru:** 39°C ateş, halsizlik, ishal ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

İlk Bulgular

- Lökosit: $2.000 /\text{mm}^3$
- AST/ALT: 2 kat artmış
- CRP: 78 mg/L
- CMV PCR (plazma): 2.5×10^5 kopya/mL

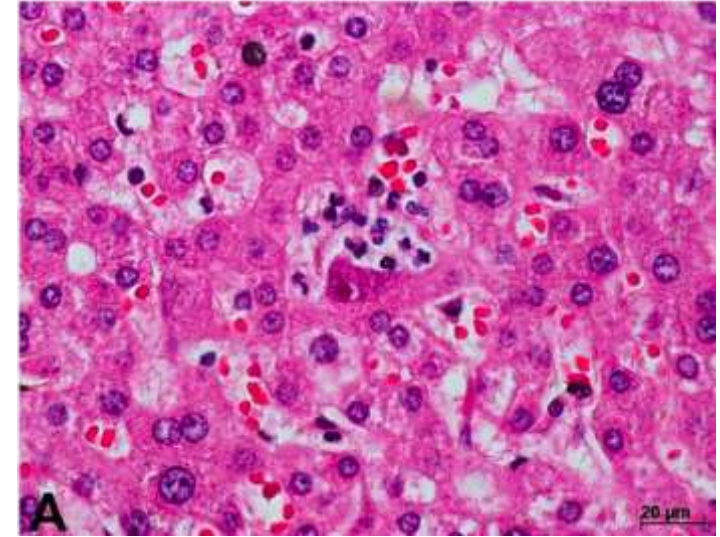
Tanınız nedir?

CMV sendromu:

- CMV enfeksiyonu
- +
- Aşağıdakilerden ikisi;
 - Ateş, halsizlik
 - Lökopeni veya nötropeni
 - Trombositopeni
 - ALT/AST yüksekliği

İlk Bulgular

- Lökosit: $2.000 /\text{mm}^3$
- AST/ALT: 2 kat artmış
- CRP: 78 mg/L
- CMV PCR (plazma): 2.5×10^5 kopya/mL
- **Karaciğer biyopsisi: CMV inklüzyon cisimcikleri ile uyumlu hepatit**



Tedavi süreci:

Başlangıç : IV gansiklovir GFR normal;
5mg/kg/gün

1. hafta:

Lökosit sayısı 1000/mm³

CMV PCR 1.9x10⁵ kopya/mL

Transplantation ■ July 2025 ■ Volume 109 ■ Number 7

TABLE 5.

Dosage recommendations for ganciclovir and valganciclovir for adult patients with impaired kidney function (using the Cockcroft-Gault formula)

CrCL, mL/min	Treatment dose	Maintenance/prevention dose
Intravenous ganciclovir (adapted from ²²⁶)		
≥70	5.0 mg/kg q12h	5.0 mg/kg q24h
50–69	2.5 mg/kg q12h	2.5 mg/kg q24h
25–49	2.5 mg/kg q24h	1.25 mg/kg q24h
10–24	1.25 mg/kg q24h	0.625 mg/kg q24h
<10	1.25 mg/kg 3×/wk after hemodialysis	0.625 mg/kg 3×/wk after hemodialysis
Oral valganciclovir (adapted from ^{227,228})		
≥60	900 mg q12h	900 mg q24h
40–59	450 mg q12h	450 mg q24h
25–39	450 mg q24h	450 mg q48h
10–24	450 mg q48h	450 mg twice weekly
<10	200 mg 3×/wk after hemodialysis ^a	100 mg 3×/wk after hemodialysis ^a
Oral valacyclovir (high dose) ¹¹²		
>75	—	2000 mg 4×/d
51–75	—	1500 mg 4×/d
26–50	—	1500 mg 3×/d
10–25	—	1500 mg 2×/d
<10 or dialysis	—	1500 mg 1×/d

^aOral solution must be used in this instance (as valganciclovir tablets cannot be split).
CrCL, creatinine clearance.

- Birinci haftanın sonunda
 - Yan etki; Lökopeni
 - Tedavi başarısız

Ne yapalım?

Mümkünse immünsupresif tedavi azaltalım ve;

- a) Gansiklovirle devam edelim ama toksisite nedeniyle dozu yarıya düşelim
- b) Tam doz gansiklovirle devam edelim toksisite nedeniyle hastaya granül stimüle edici faktör başlayalım
- c) Tedaviye aynen devam edelim, nötropeni tedavi ile ilgili değil; bunun için başka neden arayalım
- d) Toksisite le birlikte refrakter CMV enfeksiyonu da geliştiği için tedaviyi değiştirelim; Foscarnet başlayalım
- e) Tedaviyi tamamen keselim

- **Tedavi Süreci**

- İmmünsupresif tedavi azaltıldı ve tam doz gansiklovirle devam edildi
- Toksisite nedeniyle hastaya granül stimüle edici faktör başlandı.

- **Tedavi Süreci**

- İkinci hafta

- Lökosit sayısı: 3200 (GCSF desteği ile)
 - CMV PCR hâlâ 5×10^5 kopya/mL

Ne yapalım?

Refrakter CMV hastalığı;

- İki haftalık uygun tedaviye rağmen CMV DNA yükünün değişmemesi ya da artması

a) Ek tetkik isteyelim

a) Gansikloviri kesip Foskarnet başlayalım

b) Gansikloviri kesip Letermovir başlayalım

c) Gansikloviri kesip Maribavir başlayalım

d) Gansikloviri kesip Valasiklovir başlayalım



Türkiye de ruhsatlı



Türkiye de yok



Onayı var ama henüz ülkeye girişi yok

Ek tetkik :

- **CMV direnç testi (UL97 gen mutasyonu) → Gansiklovir direnci saptandı.**

- **Foskarnet başlandı**

- Nötropeni düzeldi ancak hasta ciddi renal toksisite (kreatinin 2.8 mg/dL) geliştirdi
- Foskarnet 2. hafta CMV PCR 2.5×10^2 kopya/mL
3. hafta CMV PCR negatif
- Tedavi kesildi.

- **Tedaviye Zorluk Noktaları**
- **İlaç toksisitesi:**
 - Gansiklovir → kemik iliği supresyonu
 - Foscarnet → nefrotoksisite
- **İlaç direnci:** UL97 mutasyonu ile gansiklovir direnci
- **Alternatif seçeneklerin kısıtlı olması:**
 - Cidofovir → yüksek nefrotoksisite riski
 - Yeni ajanlar (letermovir, maribavir) sınırlı erişim

2.Olgu

- **Hasta:** 52 yaşında kadın MÜ
- **Başvuru tarihi 13.12 2023**
- **Başvurulan birim : Dermatoloji**

- **Öykü:** 10 yıl önce babadan böbrek nakli
- **İmmünsupresif:** Cellcept 2x500mg, Deltacortyl 2x5 mg, Prograf sabah 1mg, akşam 0.5 mg düzenli
- **Son 1 ay:** Humoral rejeksiyon için yüksek doz (>1000mg) steroid ve plazmaferez tedavisi almış.
- **Başvuru şikâyeti:** **bir haftadır devam eden** ağız içinde gingiva ve mukozalarda yaygın ağrılı plaklar,

- **Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu:** *Orofaringeal kandidiyazis* açısından danışılıyor
 - CMV PCR isteniyor
 - **CMV - PCR (DNA) - $1,7 \times 10^5$ IU/mL (15/12/2023)**
- Hasta transplantasyon ünitesine yatırılıyor.
- Bu süreçte hastanın diyaresi başlıyor.
 - GİS paneli Negatif
 - Genel durumu nedeniyle endoskopi/kolonoskopi planlanmıyor.

- Ön tanınız nedir?



The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriol Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD⁹; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

- **Tanısal Güçlükler**

- **Belirti ve bulgular spesifik değil:** Ateş, halsizlik, ishal; birçok viral/bakteriyel enfeksiyon veya ilaç yan etkisiyle karışabilir
- **Laboratuvar:** CMV PCR negatif → aktif CMV gastroenteritini dışlamaz
CMV düşük kopya → aktif CMV gastroenteriti lehine
- **Histopatoloji:** CMV inklüzyonları her zaman saptanamayabilir; kesin tanı için immünohistokimyasal boyama gerekir

Ancak hastada genel durum bozukluğu nedeniyle GİS endoskopi yapılamıyor.



The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriel Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD⁹; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

- **Tanısal Güçlükler**
 - **Belirti ve bulgular spesifik değil:** Ateş, halsizlik, ishal; birçok viral/bakteriyel enfeksiyon veya ilaç yan etkisiyle karışabilir
 - **Laboratuvar:** CMV PCR negatif → aktif CMV gastroenteritini dışlamaz
CMV düşük kopya → aktif CMV gastroenteriti lehine

- **Tanı:**

olası (possible) CMV gastroenteriti

- Tedavi planı?

Tedavi seçenekleri;

- a) Gansiklovir
- b) Valgansiklovir
- c) Valasiklovir
- d) Letermovir
- e) Maribavir



The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriol Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD²; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

Transplantation ■ July 2025 ■ Volume 109 ■ Number 7

2.5 mg/kg gün gansiklovir IV başlanıyor

TABLE 5.

Dosage recommendations for ganciclovir and valganciclovir and valacyclovir for adult patients with impaired kidney function (using the Cockcroft-Gault formula)

CrCL, mL/min	Treatment dose	Maintenance/prevention dose
Intravenous ganciclovir (adapted from²²⁶)		
≥70	5.0 mg/kg q12h	5.0 mg/kg q24h
50–69	2.5 mg/kg q12h	2.5 mg/kg q24h
25–49	2.5 mg/kg q24h	1.25 mg/kg q24h
10–24	1.25 mg/kg q24h	0.625 mg/kg q24h
<10	1.25 mg/kg 3×/wk after hemodialysis	0.625 mg/kg 3×/wk after hemodialysis
Oral valganciclovir (adapted from^{227,228})		
≥60	900 mg q12h	900 mg q24h
40–59	450 mg q12h	450 mg q24h
25–39	450 mg q24h	450 mg q48h
10–24	450 mg q48h	450 mg twice weekly
<10	200 mg 3×/wk after hemodialysis ^a	100 mg 3×/wk after hemodialysis ^a
Oral valacyclovir (high dose)¹¹²		
>75	—	2000 mg 4×/d
51–75	—	1500 mg 4×/d
26–50	—	1500 mg 3×/d
10–25	—	1500 mg 2×/d
<10 or dialysis	—	1500 mg 1×/d

^aOral solution must be used in this instance (as valganciclovir tablets cannot be split).
CrCL, creatinine clearance.

- **22. 12.2023** Genel durumu iyi, oral plaklar ve diyare geriledi
 - CMV - PCR (DNA) - $2,2 \times 10^3$ IU/mL
- **23.12.2023** Valgansiklovir 1x450 mg po (GFR%34) başlanarak ve haftalık PCR takibi önerilerek taburcu ediliyor
- Tedavi süresi: PCR negatifliği gördükten sonra planlanacak

- **12.01.2024**

- Hasta Göğüs Hastalıkları polikliniğine 2 haftadır olan öksürük ve dispne şikayetiyle başvuruyor

- **Fizik Muayene**

- Genel durum orta
- A: 38.9 °C
- TA: 100/60 mmHg, Nabız: 110/dk
- Solunum sayısı: 28/dk, O₂ sat: %85 (oda havasında)
- Akciğer oskültasyonu: Bilateral yaygın ince raller
- Hasta bu vital bulgularla YBÜ'ne yatırılıyor

- **Ön tanılarınız ?**

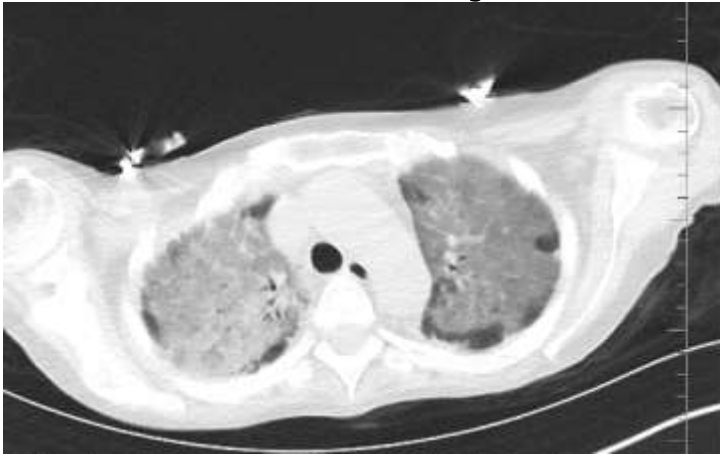
- **Hangi tetkikleri isteyelim?**

- **Lökopeni:** $2.100/\text{mm}^3$
 - **CRP:** 110 mg/L
 - **LDH:** 420 U/L
 - **Kreatinin:** 2.1 mg/dl
 - **Solunum yolu paneli:** İnfluenza A
-
- **Kan galaktomannan:**
 - **TBC Quantiferon:**
 - **CMV PCR (plazma):** 3.2×10^2 IU/mL

- **Görüntüleme**

- **Toraks BT:**

- Bilateral Üst loblarda konsolidasyon alanları ve ön planda viral pnömoni lehine değerlendirilen yaygın buzlu cam infiltrasyon alanları izlendi ve ayırıcı tanıda ARDS düşünülmelidir



- **Tedavi önerileriniz?**

- **Tedavi:**

- Oseltamivir
- Piperasilin Tazobactam
- Ciprofloksasin
- Gansiklovir

Yatışın 2. günü:

- Bronkoskopi:
- BAL
 - Solunum paneli: **Influenza A**
 - Kültür:
 - Bakteri: **Gram negatif bakteri**
 - Mantar kültürü devam ediyor.
 - **Galaktomannan 6.8 (ODI)**
 - **CMV PCR: 2.4×10^3 IU/ml**
 - PCP PCR Halk sağlığı kurumuna gönderiliyor.

- Hasta Bronkoscopi sonrası entübe oluyor.
- Tedaviyi nasıl düzenleyelim?

Tedavi:

- Oseltamivir
 - Piperasilin Tazobactam  Meropenem+Kolistin
 - Ciprofloksasin
 - Gansiklovir
-
- Amfoterisin B
 - TMP-SMZ (PCP dozu)

- BAL
 - Solunum paneli: İnfluenza A
 - Kültür:
 - Bakteri: Gram negatif bakteri **ÇID E.coli**
 - Mantar: **Aspergillus niger**
 - Galaktomannan 6.8 (ODI)
- CMV PCR: 2.4×10^3 IU/ml
- PCP PCR Halk sağlığı kurumundan sonuç bekleniyor.

pozitif bulgularımız:

- BAL
 - Solunum paneli: İnfluenza A
 - Kültür: ÇİD E.coli
 - Mantar kültürü: A.niger
 - Galaktomannan 6.8 (ODI)
 - CMV PCR: 2.4×10^3 IU/ml
 - PCP PCR Halk sağlığı kurumuna gönderiliyor.

- Bu hastalarda kesin tanıların hangileridir?

- Bakteriyel pnömoni
- Aspergillozis
- *CMV Pnömonitisi*
- İnfluenza Pnömonitisi

- Hasta tedavinin 9. gününde ex oluyor.

