

Transplant Sonrası CMV; Deęiřen Rehberler Işığında Güncel Yaklaşımlar

Tedavide Zor Olgular

Dr. Elif Ateş

Dr. Bircan Kayaaslan

Dr. Hande Arslan

Olgu-3

- **Hasta:** A. G, 34 yaşında erkek
- **Öykü:** ALL (2021 Haziran), nüks hasta, allojenik KHN (naklin 97. gününde, akraba dışı mismatched donör), 3 ay önce cilt GVHD tanısı mevcut
- **İmmünsüpresif tedavi:** Fludarabine + TBI (myeloablatif) + post-transplant siklofosfamid (GVHD profilaksisi), steroid
- **Profilaksi:** Flukonazol, asiklovir, TMP-SXT alıyor
- **Başvuru yakınmaları:** 15 gündür, günde 3-4 kez olan, son 2 gündür günde 10-13 kez olan kansız mukussuz ishal ve oral alım azlığı

Olgu-3

Fizik muayene:

- Ateş 37.9 °C -- > 38.1 °C
- Diğer vital bulguları stabil
- Dehidratasyon bulguları
- Başka enfeksiyon odağına ait bulgu yok

Laboratuvar

- BK: 5000/mm³, PMNL 2800 /mm³, CRP 59 mg/L, BFT normal
- Nakil öncesi: CMV D+/R+

Öntanıda neler düşünelim?

- **Enfeksiyöz**

- ✓ Bakteriyel, paraziter
- ✓ Antibiyotik ilişkili ishal
- ✓ Viral (CMV vs)

- **Nonenfeksiyöz**

- ✓ Kemoterapi
- ✓ Total vücut ışınlaması (TBI)
- ✓ GVHD

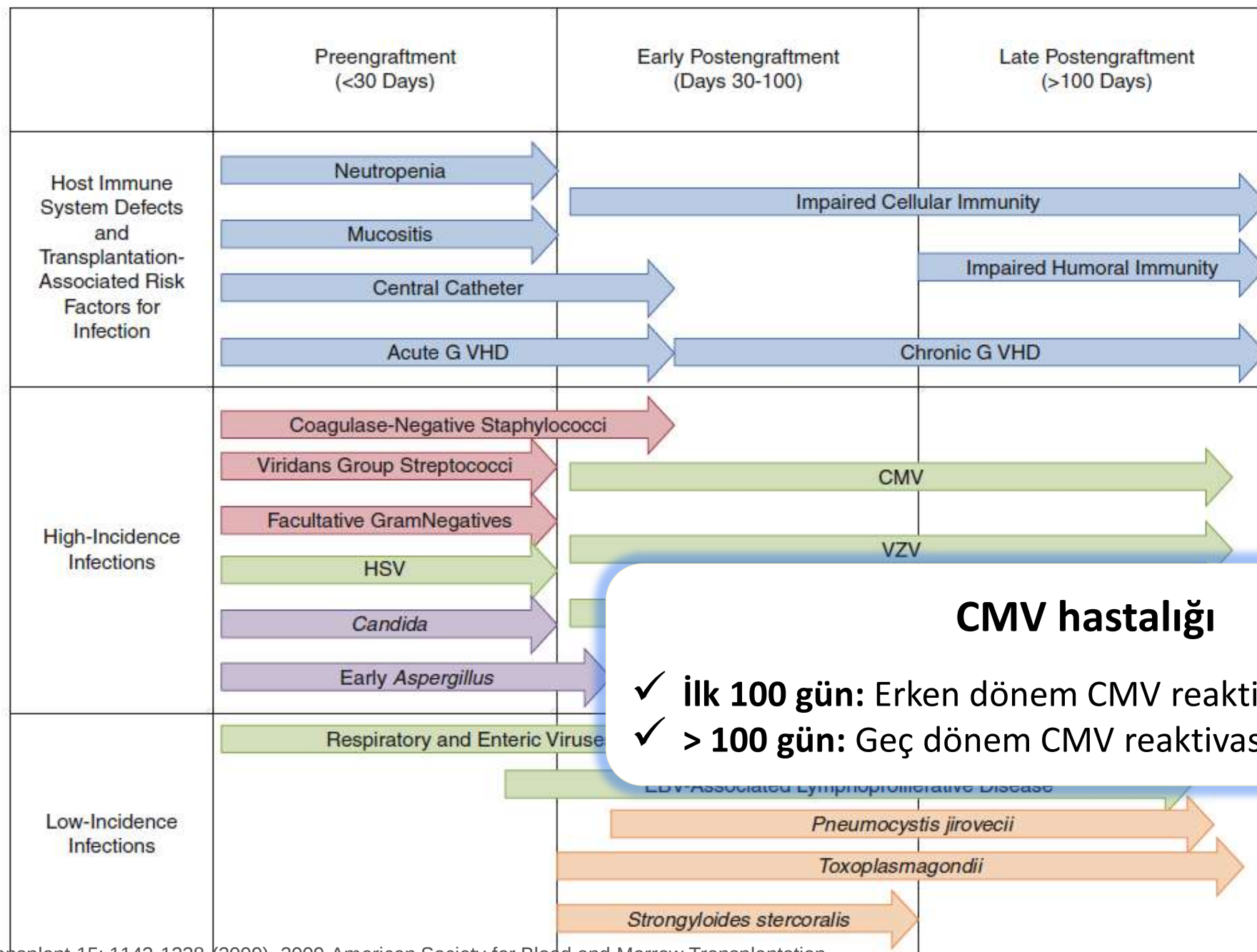
Olgu- 3

Hangi tetkikleri isteyelim ?

- **Gayta mikrobisi / kültürü / parazit incelemesi**

- ✓ Direk mikroskopi: Her alanda bol lökosit
- ✓ Gaitada parazit (-)
- ✓ Gayta kültürü: PBÜ
- ✓ *C. difficile* toksin A ve B (-)
- ✓ GIS paneli (-)

Nakil sonrası 97. gün, CMV koliti bekler misiniz?



CMV hastalığı

- ✓ İlk 100 gün: Erken dönem CMV reaktivasyonu (en sık)
- ✓ > 100 gün: Geç dönem CMV reaktivasyonu

Olgu- 3

Hangi tetkikleri isteyelim ?

- **CMV serolojisi**
- **Kan CMV PCR**
- **Kolonoskopi**
- **Biyopsi**
 - ✓ Doku CMV PCR
 - ✓ Histopatoloji

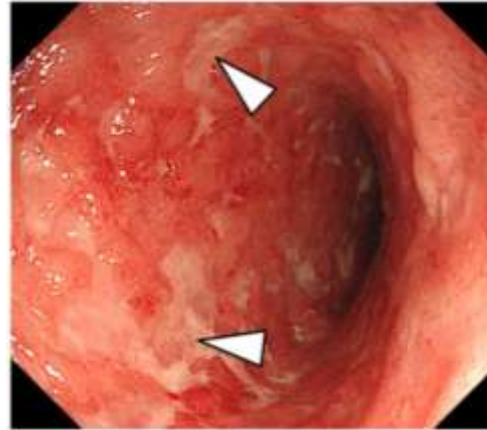
Kesin tanı ?

- Gastrointestinal semptomlar

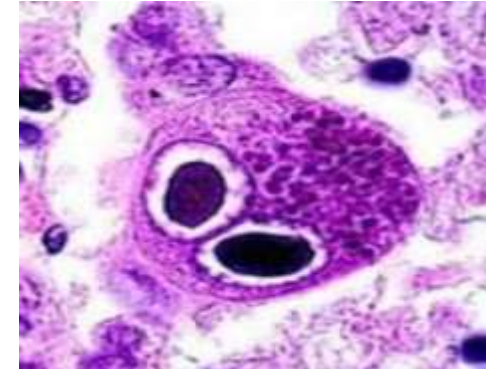
+

- Mukozal ülsere lezyonlar

+



- Histopatolojik bulgu
(inklüzyon cisimcikleri / immünohistokimyasal boyama)



Bu aşamada CMV tedavisi başlayalım mı?

- Klinik bulgular
- Endoskopidede şüpheli lezyonlar
- Kanda CMV PCR pozitifliği

Tedavi?

- Klinik bulgular
- Endoskopidede şüpheli lezyonlar
- Dokuda CMV PCR pozitifliği

Tedavi?

Olgu-3

- Kan CMV DNA 484 IU/ml --> Tedavi başlanmadı
- İki gün sonra alınan kan CMV DNA 5890 IU/ml --> Tedavi başlandı
- Kolonoskopi: Transvers kolon, splenik flexura ve sigmoid kolonda mukoza hiperemik ve ödemli, ülser lezyonlar
- Doku CMV PCR 22928 IU/ml

Olgu- 3

KLİNİK BİLGİ:	Nakilli hasta, ishal yakınması varmış. Rektoskopik incelemede multipl peteşial kanamaları olan hasta, GVHD?, CMV kolit?
MAKROSKOPİ:	Rektum kayıtlı en büyüğü 3x3x1 mm en küçüğü 1x1x1 mm ölçülerinde 3 adet doku parçası tamamı 3 parça bir kaset tek elif 12 05 22
MİKROSKOPİ:	Kesitlerde iltihabi eksuda, ülserasyon ve ülser zemini ile uyumlu aktif kronik iltihabi değişiklikler gösteren rektum mukozası izlenmiştir. Lamina propriada histopatolojik olarak CMV ile uyumlu intranükleer inklüzyon ve sitoplazmik kırmızı- pembe granüller öçeren hücreler dikkati çekmektedir. İmmünohistokimyasal olarak CMV uygulanmış olup bu alanların çok küçüldüğü ve tek bir alanda katlanma artefaktı göstermiş ancak nükleer boyanma gösterdiği izlenmiştir.
TANI:	LÜTFEN MİKROSKOPİ VE YORUMU OKUYUNUZ; Rektum, kolonoskopik biyopsi.
ICD-O KODU :	
NOT / YORUM:	Klinik uyumlu ise histopatolojik görünüm CMV ile uyumlu görünümdeyir. Klinik, endoskopik, serolojik, patolojik korelasyon önerilir.

Uzm. Dr.

Dip. Tescil No

Benzer bir hasta....

- 20 yaş, erkek hasta
- ALL (2019), nüks, allojenik KHN, CMV seropozitif
- Naklini 3. ayında 10 gündür olan ishal
- Kan CMV PCR: 1185 IU/ml
- Kolonoskopi: Terminal ileum, sigmoid kolon ödemli ve ülser
- Kolon biyopsisi: CMV PCR 44.303

Benzer bir hasta....

NUMUNE TÜRÜ:	Kolon, BBT	NUMUNE ALIM ŞEKLİ	BIOPSI / KÜRETAJ
KLİNİK BİLGİ:	Tranvers kolonda hiperemik ve ödemli, dokunmakla frajil, üzeri beyaz eksudalı lineer ülserler izlendi, bx alındı. Splenik fleksura, inen kolonda mukoza hiperemik ve ödemli izlendi. Sigmoid kolon ve rektumda milimetrik aftöz ülserler izlendi, bx alındı. Örneklemeye için CMV alındı.		
MAKROSKOPİ:	FIRAT EROĞLU Sigmoid kayıtlı materyal: ortalama 1 mm çapında 1 adet doku parçası tamamı 1 P 1K 07.08.25/ Tekn.Esra		
MİKROSKOPİ:	Sigmoid kolon biyopsi materyaline seri kesitler ile ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemede; yüzey epitelde fokal kayıp, yüzey epitelde ve kript epitelinde goblet hücre metaplazisi, lamina propriada ödem, konjesyone kapiller damar yapıları, eozinofil lökosit te içeren artmış iltihabi mononükleer hücre varlığı izlenmiştir. Bir kaç kript epitelinde az sayıda apoptoz ile uyumlu değişiklik dikkati çekmiştir. İmmünohistokimyasal olarak CMV uygunmuş, anlamlı boyanma izlenmemiştir. Bulgular olgunun öyküsü de göz önüne alındığında GVHD (graft versus host disease) akla getirmektedir. Klinikopatolojik korelasyon önerilir.		
TANI:	LÜTFEN MİKROSKOPİK TANIMLAMAYI OKUYUNUZ; Sigmoid kolon; Kolonoskopik biyopsi.		
ICD-O KODU :	0000/0 Neoplazma rastlanmamıştır.		

Benzer bir hasta....

Serum CMV PCR:

- 31.07: 1185
- 03.08: 652 Gansiklovir 0. Günü
- 06.08: 200
- 10.08: 960
- 13.08: neg
- 17.08: 94
- 20.08: neg Gansiklovir 17. günde kesiliyor

Olgu-3

Tedavide ilk seçenek ne olmalı ? Tedavi süresi ?

- a. Gansiklovir
- b. Valgansiklovir
- c. Foscarnet
- d. Sidofovir
- e. Maribavir

İshali olan hastada tercih edilmez

- **En az 3 hafta** (3-6 hf)
- CMV DNA saptanabilir olanlarda negatifleşene kadar
- Tüm semptomlar geçene kadar

Olgu-3

- **Tedavi** : Gansiklovir, 2x5 mg/kg, 15 gün (sonra idame) planlandı
- **Viral yük artmaya devam ediyor**
- Hastanın semptomlarında hiç düzelme yok
- Gansiklovir yüksek dozdan devam edildi

Olgu- 3

- Refrakter CMV hastalığı
- Direnç testi
- Tedavi modifikasyonu ?

Test Bazlı	Tarih Bazlı	Sonuç Grafiği [0]
	Tarih	CYTOMEGALOVİRUS CMV DNA PCR, EDTALI PLAZMA
68	16.11.2022 12:58:00	POZİTİF : 1908
69	08.11.2022 12:18:00	POZİTİF: 2972
70	02.11.2022 11:30:00	POZİTİF : 2530
71	27.10.2022 12:57:00	POZİTİF: 306
72	17.10.2022 11:56:00	CMV DNA SAPTANMADI
73	12.10.2022 11:58:00	POZİTİF : < 80
74	07.10.2022 18:05:00	POZİTİF:321
75	06.10.2022 10:19:00	POZİTİF : 135
76	03.10.2022 10:57:00	POZİTİF: < 80
77	27.09.2022 08:56:00	POZİTİF : 95
78	27.09.2022 08:54:00	POZİTİF : 159
79	22.09.2022 11:00:00	POZİTİF: 886
80	19.09.2022 10:38:00	POZİTİF: 633
81	13.09.2022 12:12:00	POZİTİF : 5226
82	12.09.2022 11:47:00	POZİTİF : 13839
83	06.09.2022 09:47:00	POZİTİF : 75874
84	05.09.2022 09:06:00	POZİTİF : 1708200
85	31.08.2022 11:45:00	POZİTİF: 975544
86	24.08.2022 07:44:00	POZİTİF: 489934
87	22.08.2022 13:36:00	POZİTİF: 329296
88	18.08.2022 12:04:00	POZİTİF : 361845
89	09.08.2022 12:41:00	POZİTİF: 224749
90	08.08.2022 12:59:00	POZİTİF: 454207
91	02.08.2022 08:39:00	POZİTİF: 273048
92	01.08.2022 13:04:00	POZİTİF: 22484
93	26.07.2022 11:49:00	POZİTİF: 5892
94	25.07.2022 12:15:00	POZİTİF : 484
95	21.07.2022 11:14:00	POZİTİF : 455
96	21.07.2022 11:11:00	POZİTİF: 141
97	19.07.2022 11:00:00	CMV DNA SAPTANMADI
98	19.07.2022 10:57:00	POZİTİF: 244
99	07.07.2022 11:29:00	POZİTİF: 188
100	05.07.2022 11:28:00	CMV DNA SAPTANMADI
101	04.07.2022 12:04:00	POZİTİF: 1475
102	30.06.2022 12:09:00	POZİTİF : 88
103	28.06.2022 11:40:00	POZİTİF : < 80
104	23.06.2022 10:48:00	POZİTİF : 383

1. Maribavir
2. Foscarnet
3. Sidofovir

Olgu-3

- **Endikasyon dışı onay** : Tedavinin 25. gününde foscarnet
- Foscarnet tdv 6. günü CMV PCR 1.7 milyondan 75.000 IU/ml'ye geriledi
- Gansiklovir (25 gün) + foscarnet (37. gün): Toplam 62 gün tdv
- Kan CMV PCR negatifleştirdi (İki negatif CMV PCR)
- İki negatif CMV PCR ile tedavi kesildi

Ek tetkik / konsültasyon isteyelim mi ??

- Ekstraokuler CMV enfeksiyonu varlığında eş zamanlı CMV retinit
- **Göz Hastalıkları konsültasyonu : Oftalmolojik tarama**

Olgu-3

GÖZ Hastalıkları

- VO:TAM/TAM
- BİO: Biilateral ön segment doğal
- F: Bilateral retinit odakları? Hemorajiler, CMV retinit?
- Hastaya ÖK'DAN PCR alınması ve intravitreal FOSCARNET planlandı.
Hastanın trombosit (40.000) değerleri düzeldiğinde İV foscarnet planlandı.
- Hasta sistemik + intravitreal foscarnet tedavisi aldı

Olgu-3

- Hasta 4 kez CMV viremisi
- Bir kez CMV koliti
- Bir kez CMV retinitisi
- Hala takipte..

Sekonder profilaksi verelim mi?

- Yüksek doz immünsüpresif tedavi alanlarda (lenfosit baskılayıcı)
- Ciddi CMV enfeksiyonu geçirenlerde
- Birden fazla CMV hastalığı geçiren KHN hastalarında

Olgu-4

Olgu-4A

- 53 yaş, erkek, kompozit lenfoma, yatan hasta
- 11.02.2025 Kemoterapi: Brentuksimab-vedatin, ifosfamid, mesna, carboplatin, etoposid
- Serum CMV DNA PCR
 - 06.02.2025 → 7969 IU/mL
 - 14.02.2025 → 47.831 IU/mL
 - 17.02.2025 → 32.284 IU/mL
 - 19.02.2025 → 171.182 IU/mL
- Yeni başlayan ishal, ateş, makatta ağrı
- Pelvik MR -> Perianal abse

Tedavi ?

- Antiviral tedavi verilmedi
- CMV DNA 22.500 IU/L'ye geriledi
- Ateş düştü, ishal, düzeldi

Olgu-4B

- 56 yaş, kadın, AML M4-5
- 21.01.2025: Allojenik KHN, GVHD profilaksisi siklosporin (+)
- Serum CMV DNA PCR
 - 05.02.2025 → Negatif
 - 09.02.2025 → 288 IU/mL
 - 24.02.2025 → 12.949 IU/mL
- Aktif enfektif semptom ve bulgu yok
- Poliklinikte görülüyor

Tedavi ?

- Antiviral tedavi başlandı
- Tdv ilk günü giden CMV DNA 48.500 IU/L
- CMV DNA maks 96.000 IU/L, negatifleşti

Preemptif izlem ve tedavi kimlerde yapılır?

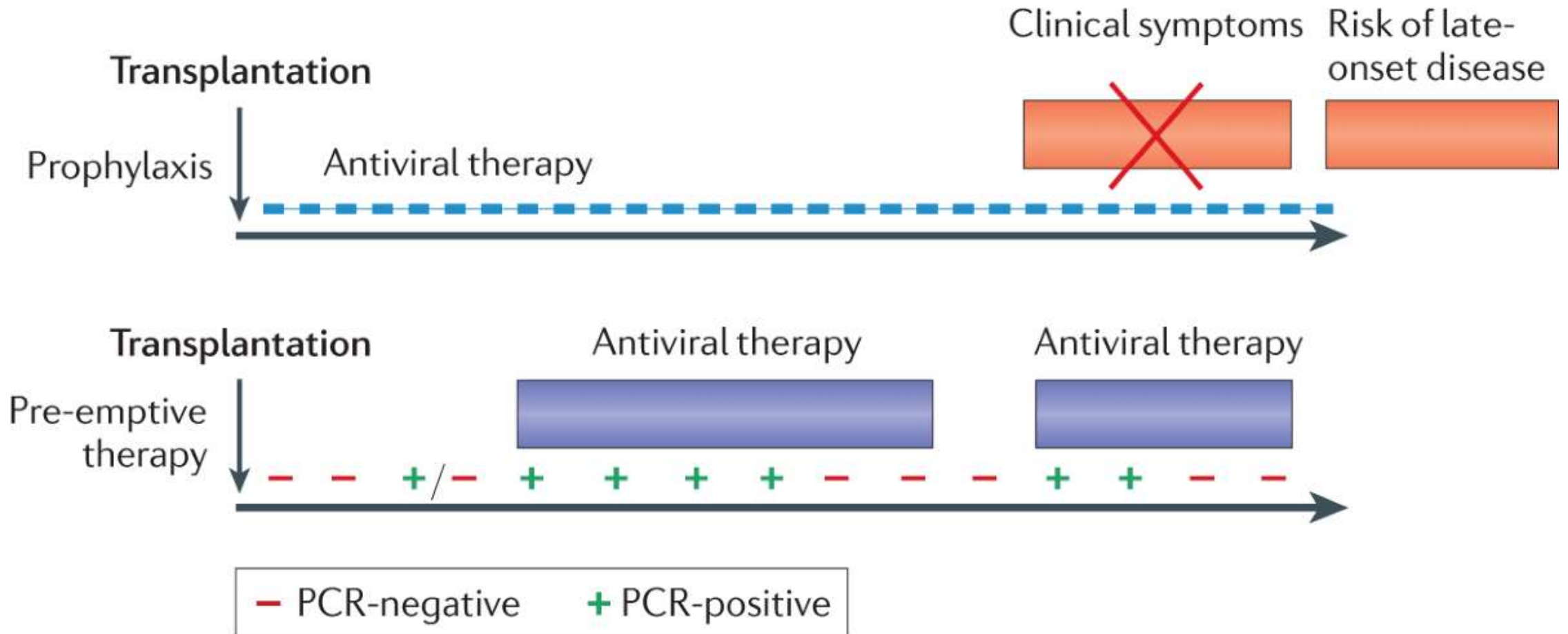
- a. AML indüksiyon tedavisi alanlar
- b. Allojenik KHN
- c. Otolog KHN

Preemptif izlem ve tedavi kimlerde yapılır?

- Allojenik KHN rutin izlem
- Chimeric antigen receptor (CAR) T-hücre tedavisi
- Bispesifik T-hücre bağlayıcı antikolar

Profilaksi kimlerde ?

CMV Hastalığının Önlenmesi



Olgu-4

- 56 yaşında kadın, AML-M5, allojenik KHN sonrası 28. gün
- **Hazırlık rejimi:** Miyeloablatif
- **GVHD profilaksisi:** Siklosporin + metotreksat
- **Nötropeni:** G-CSF ile toparlıyor (mutlak nötrofil $1200/\text{mm}^3$)
- **Profilaksi:** Levofloksasin, flukonazol, TMP-SMX, asiklovir
- **Klinik:** Subfebril ateş (37.5C), GD iyi

Olgu-4

- **CMV IgG:** D + / R +
- **CMV PCR:** 940 IU/mL → 2.800 IU/mL (1 hf sonra)
- Hb 8.7 g/dL, PLT 45.000/mm³, WBC 2.300/mm³, CRP 48 mg/L
- BFT, KCFT: normal

Bu hastada (immünekompromize) hangi klinik tablo?

- a. Latent enfeksiyon**
- b. CMV enfeksiyonu**
- c. CMV sendromu**
- d. CMV hastalığı**

Hangi nakilde CMV reaktivasyon riski en yüksek ?

a. CMV D-/R+

En yüksek risk

CMV reaktivasyon riski seropozitif alıcılarda YÜKSEK (>%80)

b. CMV D+/R+

c. CMV D+/R-

CMV reaktivasyon riski seronegatif alıcılarda daha DÜŞÜK (<%30)

d. CMV D-/R-

Preemptif izlem ne kadar devam etmeli?

- CMV D-/R+
- CMV D+/R+
- CMV D+/R-
- CMV D-/R-

- Nakil sonrası **en az 100 gün, en az haftada bir** CMV PCR ile izlem
 - CMV R + : Nakil ile birlikte
 - CMV D+/R- engrafman ile birlikte (~ 20-25. gün) başlanır
- CMV D-/R-: Daha seyrek, güvenli kan kullanımı

- Bazı hastalarda daha uzun (en az 200 gün)
- Bazı hastalarda daha sık (haftada 2 gün)

Preemptif tedavi başlamada cut-off CMV DNA değeri ?

- CMV DNA kantitatif çalışılır

- Cut-off değeri

YOK

- Tarihsel olarak > 500-1000 IU/ml preemptif tdv
- KHN hastalarında > 5000 IU/ml CMV hast. ile ilişkili

- Kinetik analiz
(VY ikiye katlama zamanı)

- 2 günden daha kısa ise preemptif tdv

- CMV-spesifik hücresel immünite

ECIL 10
CMV-DNA viral yüklerindeki **>0.5 log₁₀** artışlar anlamlı

72	17.10.2022 11:56:00	CMV DNA SAPTANMADI
73	12.10.2022 11:58:00	POZİTİF : < 80
74	07.10.2022 18:05:00	POZİTİF:321
75	06.10.2022 10:19:00	POZİTİF : 135
76	03.10.2022 10:57:00	POZİTİF: < 80
77	27.09.2022 08:56:00	POZİTİF : 95
78	27.09.2022 08:54:00	POZİTİF : 159
79	22.09.2022 11:00:00	POZİTİF: 886
80	19.09.2022 10:38:00	POZİTİF: 633
81	13.09.2022 12:12:00	POZİTİF : 5226
82	12.09.2022 11:47:00	POZİTİF : 13839
83	06.09.2022 09:47:00	POZİTİF : 75874
84	05.09.2022 09:06:00	POZİTİF : 1708200
85	31.08.2022 11:45:00	POZİTİF: 975544
86	24.08.2022 07:44:00	POZİTİF: 489934
87	22.08.2022 13:36:00	POZİTİF: 329296
88	18.08.2022 12:04:00	POZİTİF : 361845
89	09.08.2022 12:41:00	POZİTİF: 224749
90	08.08.2022 12:59:00	POZİTİF: 454207
91	02.08.2022 08:39:00	POZİTİF: 273048
92	01.08.2022 13:04:00	POZİTİF: 22484
93	26.07.2022 11:49:00	POZİTİF: 5892
94	25.07.2022 12:15:00	POZİTİF : 484
95	21.07.2022 11:14:00	POZİTİF : 455
96	21.07.2022 11:11:00	POZİTİF: 141
97	19.07.2022 11:00:00	CMV DNA SAPTANMADI
98	19.07.2022 10:57:00	POZİTİF: 244
99	07.07.2022 11:29:00	POZİTİF: 188
100	05.07.2022 11:28:00	CMV DNA SAPTANMADI
101	04.07.2022 12:04:00	POZİTİF: 1475
102	30.06.2022 12:09:00	POZİTİF : 88
103	28.06.2022 11:40:00	POZİTİF : < 80
104	23.06.2022 10:48:00	POZİTİF : 383

35	03.11.2023 11:17:00	POZİTİF : < 80
36	31.10.2023 13:17:00	POZİTİF : < 80
37	30.10.2023 11:21:00	CMV DNA SAPTANMADI
38	24.10.2023 11:43:00	POZİTİF: 91
39	23.10.2023 09:50:00	POZİTİF : 201
40	17.10.2023 10:41:00	POZİTİF: 934
41	13.10.2023 12:01:00	POZİTİF: 10331
42	10.10.2023 13:50:00	POZİTİF: 7888
43	09.10.2023 14:19:00	POZİTİF: 23061
44	06.10.2023 11:26:00	POZİTİF: 32903
45	02.10.2023 12:34:00	POZİTİF : 3872
46	28.09.2023 13:31:00	POZİTİF : 1846
47	22.09.2023 11:07:00	POZİTİF: 363
48	19.09.2023 11:00:00	POZİTİF: 176

- CMV DNA değeri
- CMV DNA katlanma süresi
- İki değer arasında 0.5 log10 artış
- CMV hastalığı riski değişken : 1000--- 5000 IU/ml

CMV Reaktivasyon Tedavisi

Birinci Basamak Tedavi

Gansiklovir (IV)
Foscarnet (IV)

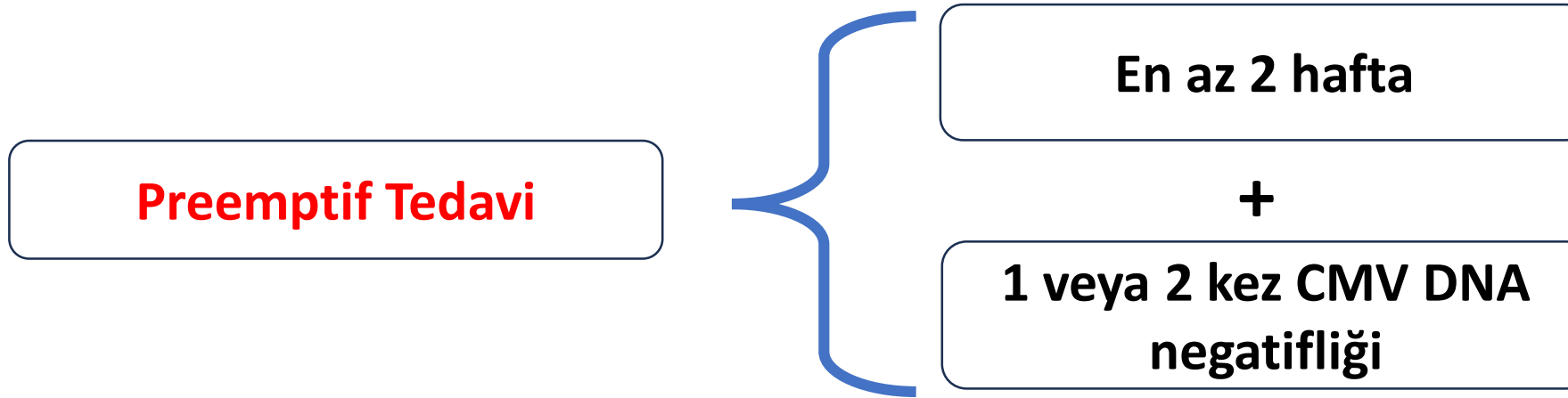
Gansiklovir, 2x5 mg/kg (2 hf),
sonra 1x5 mg/kg idame
Foscarnet, 2X60 mg/kg

Valgansiklovir (P.o):
GIS emilim problemi yoksa IV gansiklovir ve
foscarnet yerine (GIS GVHD yoksa vs)

Etkinlik açısından fark yok
Valgansiklovir 2x900 mg (2
hf), sonrasında 1x900 mg
idame

Maribavir:
Nötropeni ve BFT bozukluğunda IV gansiklovir
ve foscarnet yerine

CMV Reaktivasyonu Tedavi Süresi ?



Tdv.nin ilk 2 haftasında VY artışı olabilir
2 hf.dan sonra VY pozitif ise idame tedavi

CMV reaktivasyonunda immünsüpresif tedavi dozunu azaltalım mı?

- İlk CMV reaktivasyonunda immünsüpresiflerin dozunu azaltma önerisi yok
- Tekrarlayan CMV reaktivasyonu olan hastalarda mümkünse azalt

Sekond-line preemptif tedavide aynı ilacı kullanabilir miyiz?

- Yine aynı ilaçla tedavi edilebilir
- Gansiklovir / valgansiklovir
- Foscarnet
- Maribavir