



CMV Riskler ve Önleme KİT Alıcılarında

Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

10.01.2026, Ankara

drbican@gmail.com

CMV

- CMV seroprevalansı: Gelişmiş (%40-70), gelişmekte olan ülke (%80-100)
- İmmünyetkin hastalarda nadiren ciddi enfeksiyon
- İmmünkompromize hastalarda ciddi enfeksiyon
 - ✓ Hematopoetik KHN alıcıları
 - ✓ SOT alıcıları
 - ✓ HIV ile enfekte hastalar
 - ✓ İmmünomodülatör tedavi alanlar
 - ✓

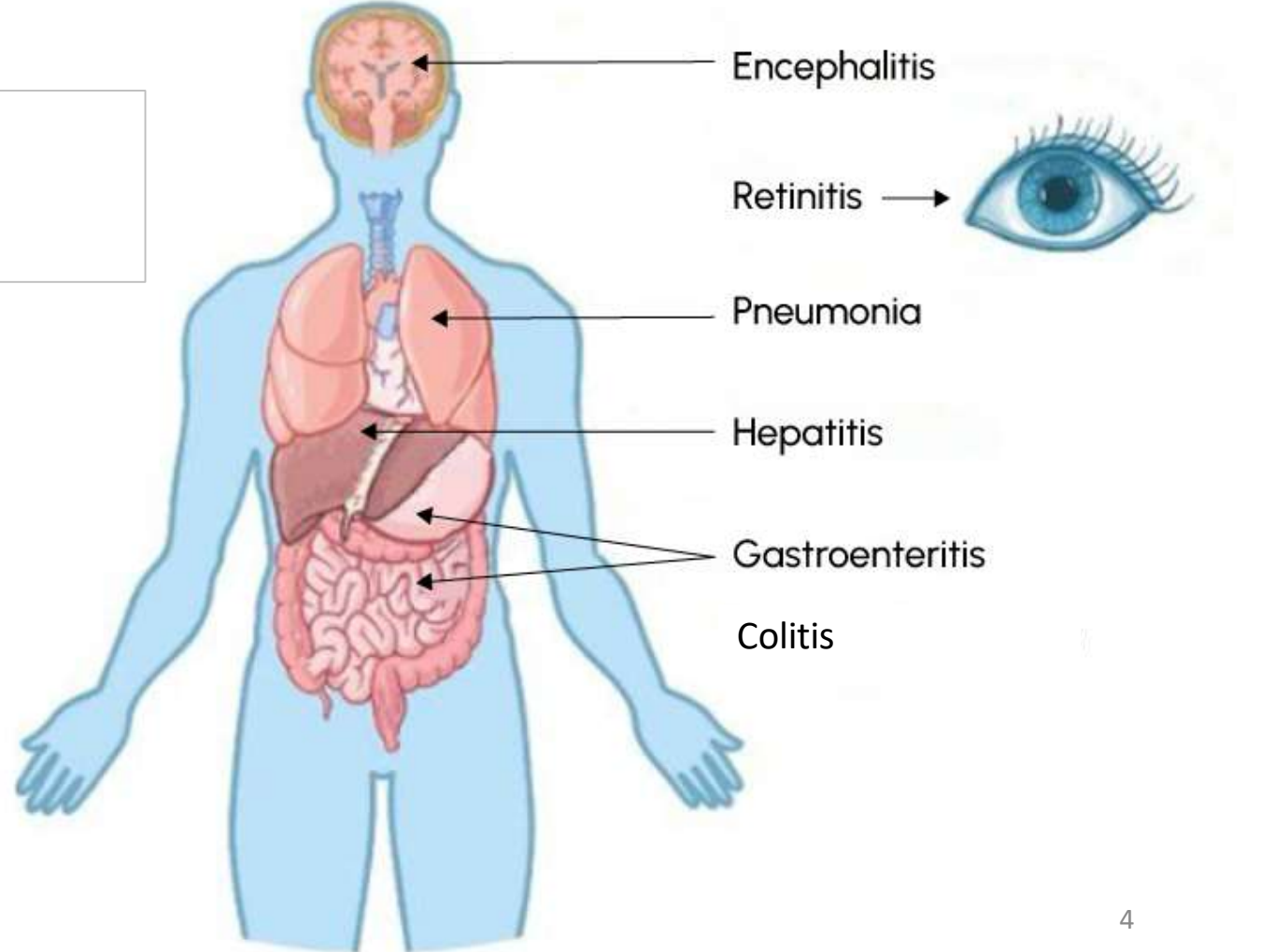
İmmümkompetan Konakta Klinik



CMV

Direkt Etkiler

**Virüsün çoğalması ve doku
invazyonuna bağlı**



CMV

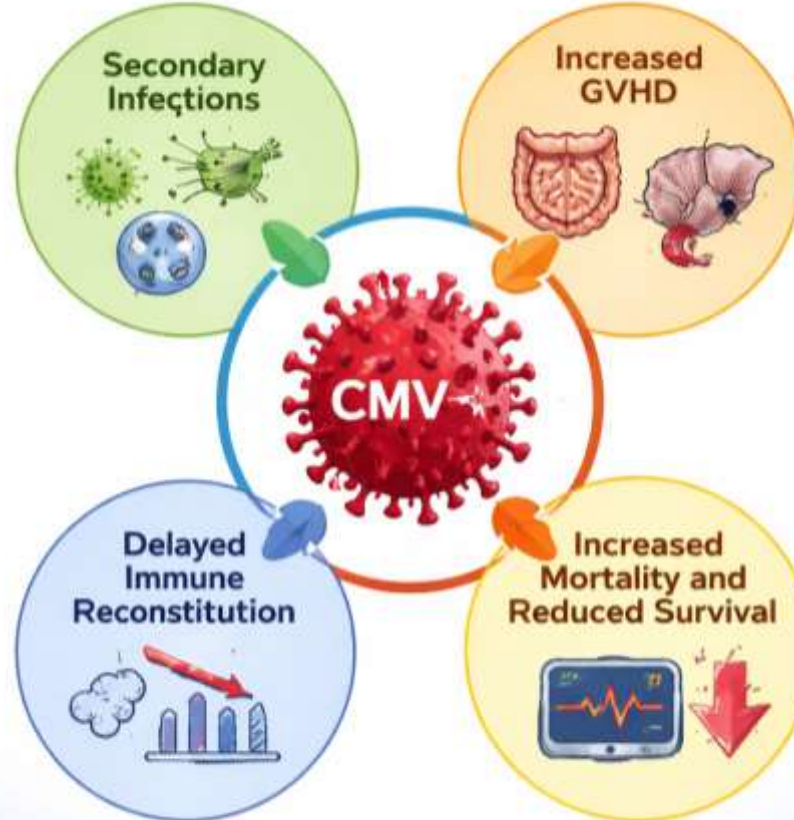
İndirekt Etkiler

Virüsün immünmodülatör etkisine bağlı....

- Bakteriyel enfeksiyon
- Fungal enfeksiyon
- Viral enfeksiyon



- Uzmanmış immünsüpresyon (K.i baskılanması, sitopeni, gecikmiş engrafman)
- T-hücre iyileşmesinin bozulması



- Akut/kronik GVHD



- Overall mortalite
- Non-relaps mortalite



İmmünpromize Konakta CMV

CMV latent enfeksiyon

- CMV kliniği, viremisi YOK
- Sadece CMV IgG pozitifliği

CMV enfeksiyonu

- Semptom veya bulgu YOK
- CMV replikasyon kanıtı var

CMV hastalığı

- Semptom veya bulgu var
- CMV sendromu, CMV hastalığı

Kök Hücre Nakil Hastalarında CMV

**Allojenik
KHN**

CAR-T
Bisefisific T-
hücre antikoru

CMV viremisi

Profilaksi
Preemptif tdv

**KHN,
hematol
malignite**



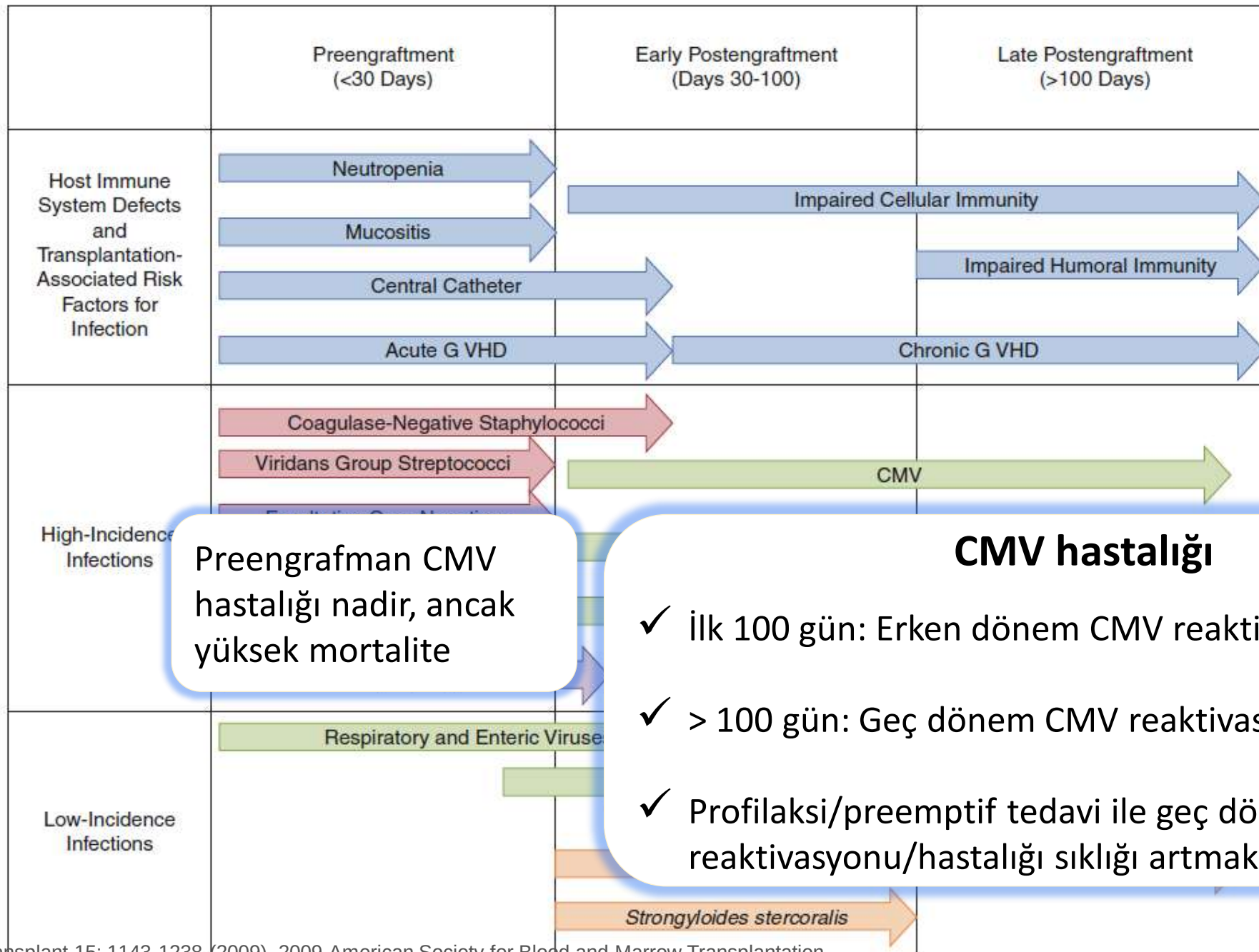
CMV hastalığı

CMV hastalığı tanısı alan
hastalarda uygun tedavi

Allojenik KHN Hastalarında CMV

- Yaklaşık **%80**'inde CMV reaktivasyonu
- **%5-10**'unda CMV hastalığı (geçmişte %10-40)
- CMV enfeksiyonu --> Tedavi edilmezse CMV hastalığına ilerleyebilir
- CMV end-organ tutulumunda mortalite yüksek (pnömoni %70 mortal)

**Non-relaps mortalite
için prognostik faktör**



Preengrafman CMV hastalığı nadir, ancak yüksek mortalite

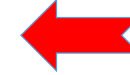
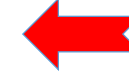
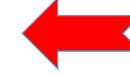
CMV hastalığı

- ✓ İlk 100 gün: Erken dönem CMV reaktivasyonu (sıklıkla)
- ✓ > 100 gün: Geç dönem CMV reaktivasyonu (daha az)
- ✓ Profilaksi/preemptif tedavi ile geç dönem CMV reaktivasyonu/hastalığı sıklığı artmakta

Allojenik KHN Erken CMV Reaktivasyonu Risk Faktörleri

Tablo 6: Erken dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

Alıcı ve verici CMV serodurumu	CMV seropozitif alıcılar–CMV seronegatif alıcılara göre daha risklidir. Reaktivasyon sıklığı; V-/A+>V+/A+>V+/A->V-/A-
HLA uyumsuzluğu	Akraba dışı vericiden nakil > Akraba vericiden nakil Haploidentik nakillerde yüksek risk Kordon kanı nakillerinde yüksek risk
Kök hücre kaynağı	Kordon kanı nakillerinde yüksek risk Kemik iliği/periferik kan kullanımında çelişkili sonuçlar
İn vivo/vitro T hücre depresyonu	GVHH profilaksisi için ATG veya alemtuzumab kullanımı ile yüksek risk
GVHH gelişimi	Akut GVHH gelişimi ile yüksek risk Steroid ve ek immunsupresif ihtiyacı doğması riski artırır.



Allojenik KHN Hastalarında CMV

- CMV hastalığının semptom ve bulguları sıklıkla **diğer enfeksiyöz süreçler ve rejeksiyon bulguları** ile benzer
- CMV enfeksiyonu allojenik KHN alıcılarında yıkıcı ve karmaşık sonuçları nedeniyle, **CMV enfeksiyonunun önlenmesi** bu hastaların tedavisinde **standart** hale gelmiştir

Nakil Hastalarında CMV'nin Önlenmesi

**Uygun d n r
seçimi**

Profilaksi

Preemptif tedavi

**Kan ürünü ile
bula ı  nleme**

Allojenik KHN Adaylarında CMV Yönetimi

- **Alıcı ve donörün CMV serolojisi:** Nakil öncesi taranır
 - ✓ Uygun donör seçimi
 - ✓ Kan ürünü ile bulaşı önleme
 - ✓ Profilaksi alacak hastaları belirleme
 - ✓ Preemptif tedavi yapılacak hastaları belirleme

Nakil Öncesi CMV Değerlendirilmesi

- Tercihen **iki kez CMV seroloji taraması** yapılmalı
 - ✓ Hematolojik hastalığı olup KHN yapılma ihtimali olan hastalarda tanı sırasında ve herhangi bir kan transfüzyonu yapılmadan önce
 - ✓ KHN'den önce, nakile yakın
- Nakil öncesi **CMV PCR** yapılması önerilir

CMV Serodurumun Tanımlanması

Yanlış CMV seropozitifliği sık (%12-25)

(kan ürünü tx, küçük bebeklerde anneden geçen antikorlar vs)

Yanlış CMV seronegatifliği (%2)

(hematolojik hastalıklar, immünyetmezlikler)

Yanlış CMV seropozitifliği /seronegatifliği -> En iyi donörün ve uygun CMV önleyici stratejinin seçimi üzerinde olumsuz etkiler

CMV Durumunun Tanımlanması

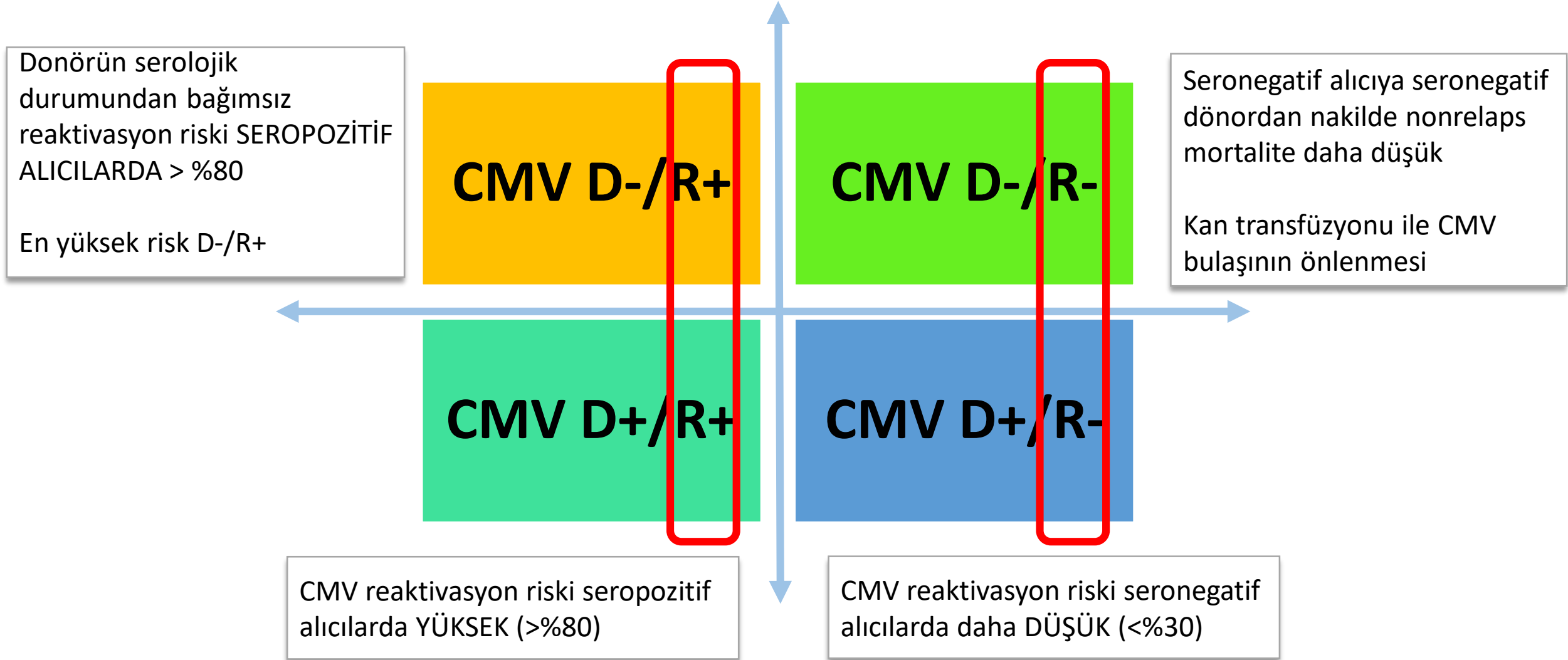
Nakil Öncesi Seropozitif CMV

- ✓ Altta yatan hastalığın tanısı sırasında nakil öncesi serolojik test pozitif ise
- ✓ Nakil öncesi kan CMV PCR (veya pp65 antijenemisi) pozitifliği veya
- ✓ Başka bir bölgeden olası/kanıtlanmış CMV hastalığı olması

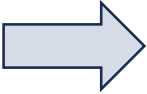
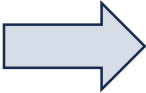
Nakil Öncesi Seronegatif CMV

- ✓ Nakil öncesi veya transfüzyon öncesi CMV seronegatifliği ve nakil öncesi yapılan herhangi bir CMV testinin negatif olması

Donör ve Alıcı Serolojisinin CMV Üzerine Etkisi



CMV Serodurumuna Göre Donör Seçimi

- **CMV seronegatif alıcı**  CMV seronegatif donör (AI)
- **CMV seropozitif alıcı**
(unrelated, nakil sonrası miyeloablative)  CMV seropozitif donör (BIIu)
- **CMV seropozitif alıcı**
(haploidentik, nakil sonrası siklofosfamid)  CMV seronegatif/seropozitif donör (BIIu)

CMV Serodurumuna Göre Kan Ürünü Seçimi

- **CMV (D-/A-):** Lökositi baskılanmış kan ürünleri almalı
- **Otolog KHN:** Lökositi baskılanmış kan ürünü kullanımının CMV bulaşını önlemedeki etkisi daha az belirgin
- Fludarabin veya alemtuzumab gibi öncesinde T hücresi baskılayıcı tedavi alanlarda CMV-güvenli kan ürünlerinin kullanılması önerilir

CMV Hastalığının Önlenmesi

**CMV latent
enfeksiyon**

**CMV
viremisi**

**CMV
hastalığı**

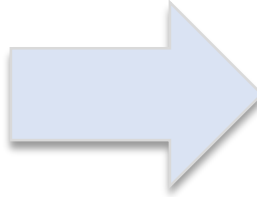
PROFİLAKSİ

PREEMPTİF TEDAVİ

TEDAVİ

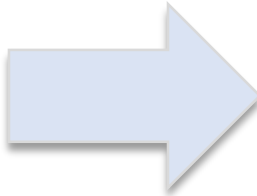
CMV Hastalığının Önlenmesi

✓ CMV profilaksisi



- CMV viremi ve hastalığını önler
- Tüm hastalar reaktif olmaz, gereksiz antiviral profilaksi (toksisite ve maliyet artışı)
- **Geç CMV hastalığı** ortaya çıkabilir

✓ Preemptif tedavi



- CMV hastalığını önler
- Tek başına veya antiviral profilaksi ile birlikte kullanılabilir
- Belirsizlikler...

CMV PROFILAKSISI

	ESCMID grade	
	Adults	Children
Letermovir is recommended as the strategy of choice for preventing CMV for CMV primary prophylaxis for <u>CMV seropositive allogeneic HCT recipients</u>	AI	BIIa
Letermovir prophylaxis should be started as early as feasible after allogeneic HCT to reduce the risk of early reactivations	BII	No data
Letermovir should be started no later than day 28 after transplantation	AI	No data
Prophylaxis should be continued for at least 100 days after HCT	AI	Allu
Extended prophylaxis should be considered in patients at high risk for CMV disease and can continue to at least 200 days after transplantation	BI	CIII
For some individuals, prophylaxis for longer than 200 days after transplantation can be considered if the treating physician's judgement is that the benefit is stronger than the risk	CII	CIII
Drug-drug interactions should be considered when giving letermovir prophylaxis	BII	CIIt
Letermovir blips (single test low-level DNA positivity in plasma or whole blood samples occurring especially early during letermovir prophylaxis) are common; interruption of letermovir prophylaxis is not recommended unless there are repeated positive samples showing increased viral load	BII	CIIt
Primary letermovir prophylaxis in patients with CMV negative status, regardless of the donor serostatus, is not recommended	DII	DIII
After discontinuation of letermovir prophylaxis, secondary prophylaxis with letermovir can be considered		
After successful treatment (negative QNAT test) of a CMV reactivation in patients perceived to be at increased risk for CMV disease	BII	CIII
In patients who, for some reason, have not received primary prophylaxis and have reactivated CMV that has been successfully treated	BII	CIII
Prophylactic valganciclovir could be used if letermovir prophylaxis is not used as primary prophylaxis for CMV seropositive allogeneic HCT recipients	CI	CIIt
The use of valganciclovir, ganciclovir, intravenous immunoglobulin, or foscarnet as prophylaxis against CMV reactivation is generally not recommended	DII	CIIt (GCV), DIIt (FOS), DIII (IVIG)
ESCMID=European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. CMV=cytomegalovirus. HCT=haematopoietic cell transplant. QNAT=quantitative nucleic acid testing. GCV=ganciclovir. FOS=foscarnet. IVIG=intravenous immunoglobulin.		

Table 2: Recommendations for antiviral prophylaxis in adults and children

CMV Profilaksisi

CMV seropozitif erişkin allojenik KHN alıcısı

- Letermovir profilaksisi önerilir **(AI)**
- Nakil sonrası erken dönem başlanır (28 günü geçmemeli) (BII), ve **en az 100 gün** boyunca verilir **(AI)**
- **Yüksek riskli** hastada uzamış profilaksi: En az 200 gün (BII), bazılarında > 200 gün (CII)
- İlaç-ilaç etkileşimleri bakılmalıdır (BIIIt)

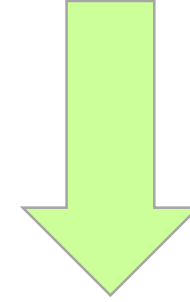
LETERMOVİR

- **FDA onaylı** (Kasım 2017)
- **CMV seropozitif erişkin allojenik KHN alıcıları**
- **CMV viral terminaz subunit pUL56 inhibitörü:**
 - ✓ CMV DNA'sının terminaz kompleksi tarafından kesilmesini ve kapsid içine paketlenmesini engeller



LETERMovİR

- Klinik anlamlı CMV enfeksiyonu (CS-CMVİ)
- CMV hastalığı
- CMV enfeksiyonu
- Tüm nedenlere bağı mortalite
- Refrakter ve dirençli CMV gelişimini



CMV Profilaksisi



- Letermovir profilaksisi sırasında CMV DNA izlemi gerekli (AI)
- Preemptif tedaviye geçiş için bir eşik değer önerisi YOK
- Letermovir blipleri (tek değer düşük düzeyli DNA pozitifliği) yaygın. Artmış VY gösteren tekrarlayan pozitiflikler olmadığı sürece letermovir profilaksisinin kesilmesi önerilmez (**BIII**)

**Self-resolving
CMV-DNAemia**
(Plazmada 1500, tam
kanda 10.000 IU/mL max)

CMV Profilaksisi

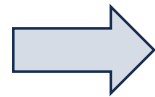
Letermovir



CMV seronegatif alıcıda profilakside önerilmez (A1)



CMV reaktivasyonu/hastalığı tdv.de kullanılmaz (DIIu)
Yüksek direnç, düşük doz kalma ihtimali



Sekonder profilakside kullanılabilir (BIIu)



HSV, VZV'ye etkisi yok, bunlara yönelik profilaksi ayrıca verilmeli

Allojenik KHN

CMV Profilaksisi ve Preemptif Tedavi

	Agent	Dose	Time of administration
Prophylaxis	Letermovir ^a	480 mg daily PO/IV	From stem cell infusion until day 100 post-HCT
	Ganciclovir	5 mg/kg twice-daily IV for 7 days, followed by 5 mg/kg once-daily IV thereafter	From engraftment until day 100 post-HCT
	Foscarnet	60 mg/kg twice-daily IV for 7 days, followed by 90 mg/kg once-daily IV thereafter	From engraftment until day 100 post-HCT
Preemptive treatment ^b	Ganciclovir ^c	Induction dose: 5 mg/kg twice-daily IV Maintenance dose: 5 mg/kg once-daily IV	- Initiation of induction treatment is based on a positive diagnostic test for CMV (CMV qPCR) and institutional established cutoffs ^b - Duration of induction treatment: 2–3 weeks ^b - Duration of maintenance treatment : 2–3 weeks or until CMV is not detectable ^b
	Foscarnet ^c	Induction dose: 90 mg/kg twice-daily IV Maintenance dose: 90 mg/kg once-daily IV	
	Valganciclovir ^{c,d}	Induction dose: 900 mg twice-daily PO Maintenance dose: 900 mg once-daily PO	

CMV Profilaksi

Asiklovir/ valasiklovir

- CMV enfeksiyonu gelişimini azaltsa da CMV hastalığı gelişimini daha fazla önlemiyor

Gansiklovir

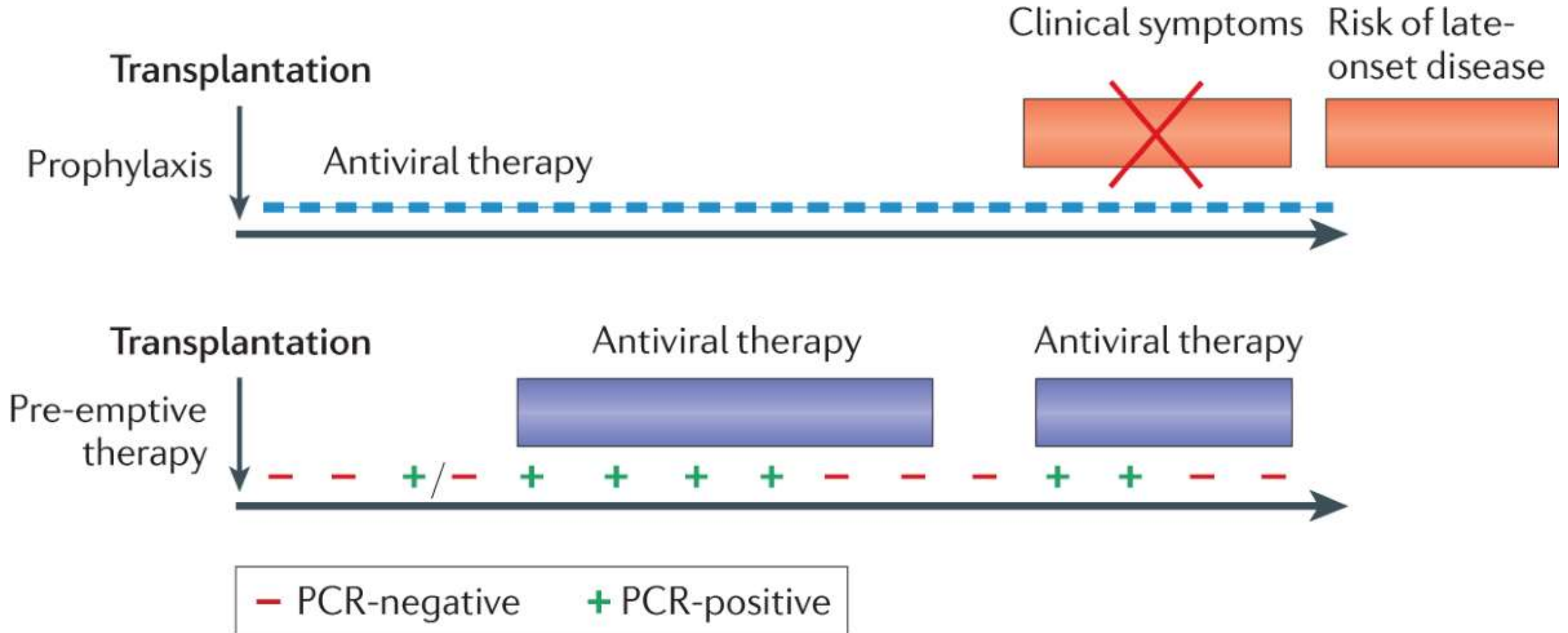
- CMV hastalığını da önüyor, overall mortaliteyi etkilemiyor, kemik iliği süpresyonu riski

Gansiklovir, valgansiklovir, foscarnet, IVIG
profilakside önerilmez (DI)
Valasiklovir önerilebilir (CI)

CS-CMVi Önlenmesi

- **Preemptif tedavi**
- **CS-CMVi:** Preemptif tedavinin başlanması veya CMV hastalığı gelişmesi
- **Allojenik KHN:** CMV monitorizasyonu ve preemptif tedavi CMV önlenmesinde etkilidir (AI)
- **Otolog KHN:** Rutin monitörizasyon ve preemptif tedavi önerilmez (DIIu)

CMV Hastalığının Önlenmesi



CMV izlem Önerileri

- CMV D+/A+
- CMV D-/A+
- CMV D+/A-



CMV viral yük izlemi
(AII)

Kan/plazmada
kantitatif qPCR

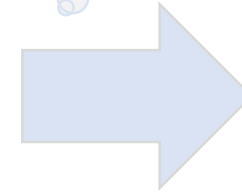
- **Letermovir profilaksisi** alan allojenik KHN hastalarında **CMV DNAemia izlemi** önerilir (AI) --> %10-30'unda profilaksi altında başarısızlık ve antiviral tdv başlama ihtiyacı
- **CMV D-/A- hastalarda daha seyrek izlem (CII):** CMV-güvenli kan ürünü kullanılırsa CMV primer enfeksiyonu ve hedef organ hastalığı seyrek

CMV İzlem Önerileri

- CMV DNA taraması allojenik KHN'den sonraki **ilk 100 gün** içinde **haftada en az bir kere** yapılmalı (Allu)

- ✓ HLA uyumsuz, akraba olmayan veya kord kanı donorü olan alıcılarda
- ✓ GVHD gelişmiş olanlarda
- ✓ Steroid kullananlar
- ✓ Daha önce CMV viremisi olanlar

UZUN İZLEM
(en az 3 ay
daha)



CMV enfeksiyonu
açısından yüksek
riskli

CMV izlem Önerileri

**pp65
Antijenemi**

CMV PCR

**İmmün
monitorizasyon**

**Nötropenik
hastada
duyarlılık düşük**

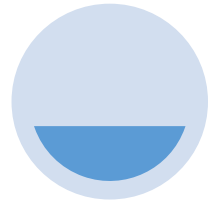
**Daha duyarlı
İlk tercih**

**IFN- γ -üreten
CMV-spesifik T-
hücreleri**

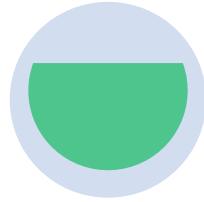
**PCR testi yoksa kullanılabilir
(ECIL-10)**

CMV İzlem Önerileri

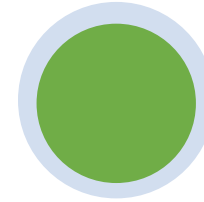
CMV DNA PCR



Her zaman aynı örnek tipi (plazma, tam kan vs) ve aynı kantitatif PCR metodu ile



CMV kantitasyonu için DSÖ tarafından uluslararası bir standart geliştirildi (2016), IU/ml



Merkezler DSÖ-onaylı standart ile kalibre ederek otomatize platforma entegre etmeli

Testler arası farkı minimize eder ($<0.5 \log_{10}$)

Ne zaman preemptif tedavi başlayalım?

Eşik değeri??

Kinetik değeri??

Ne zaman preemptif tedavi başlayalım?

CMV DNA cut-off değeri

Her merkez kendi eşik değerini belirlemeli

- Tarihsel olarak 500-1000 kopya/ml'den büyük değerler preemptif tedavi başlamada kullanılır
- KHN hastalarında > 5000 kopya/ml CMV hastalığı ile ilişkili
- 2 log10 ve 3 log10 cut-off değerinde fark YOK

CMV DNA'nın kinetik analizi

- CMV DNA ikiye katlama süresi <2 gün ise preemptif tdv
- Antiviral tedavi süresinde azalma sağlayabilir

ECIL 10

Plazma veya tam kanda CMV-DNA viral yükünde anlamlı artışlar (**>0.5 log10**)

CMV İmmünmonitorizasyonu

- CMV'nin pp65 antijenine ve intermediate early 1 (IE1) antijenine konak yanıtı olarak CD8 T hücrelerinin IFN- γ - üretir

CMV enfeksiyonu/hastalığının kontrolünde hayati öneme sahip

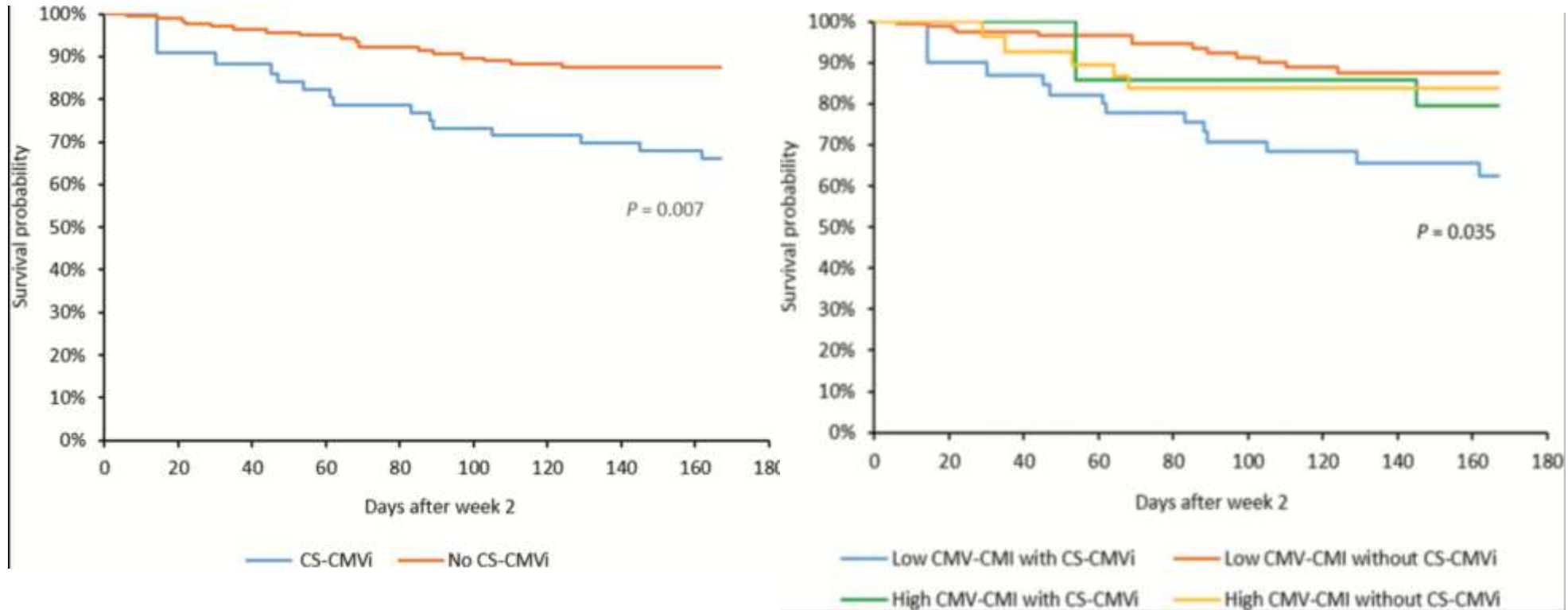
Konak bağışıklık sistemi CMV'yi kontrol edecek durumda mı?

CMV İmmünmonitorizasyonu

- CMV'ye özgül T-hücre yanıtı ölçen testler
 - ✓ CMV-spesifik IFN- γ ELISPOT
 - ✓ QUANTİFERON-CMV
 - ✓ Flow sitometri (CMV-spesifik CD4/CD8 T-hücre)
- AMACI
 - ✓ CMV reaktivasyon riskini daha iyi öngördürmek
 - ✓ Gereksiz preemptif tedavileri azaltmak
 - ✓ Tedavi kesmede daha güvenli zamanı belirlemek

CMV izlem Önerileri

- CS-CMVİ tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırıyor
- Bu etki hücresel immünitesi düşük olan hastalarda ortaya çıkıyor



CMV İzlem Önerileri

- IFN- γ -üreten CMV-spesifik CD8+ T-hücreleri

- Primer letermovir süresini belirlemek
- Düşük VY olanlarda tedaviyi ertelemek
- Sekonder letermovir profilaksisinden fayda görebilecek hastaları belirlemek

CMV Reaktivasyon Tedavisi

Birinci Basamak Tedavi

Gansiklovir, IV (AI)
Foscarnet, IV (AI)

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

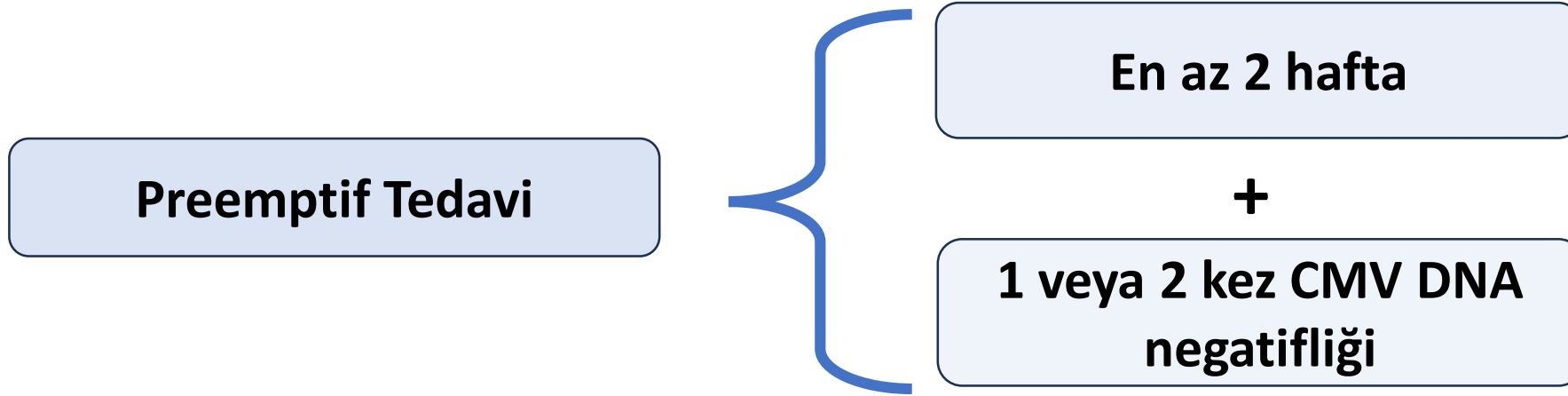
Valgansiklovir, p.o (AII)
GIS emilim problemi yoksa IV gansiklovir ve
foscarnet yerine (GIS GVHD yoksa vs)

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

Maribavir:
Nötropeni ve BFT bozukluğunda IV gansiklovir
(BI) ve foscarnet yerine (BII)

İlaç seçimi daha önce letermovir profilaksisi
alıp almadığından etkilenmez

CMV Reaktivasyonu Tedavi Süresi



Saptama eşiği düşük: En az 1 negatif test yeterli

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

Refraktör CMV Hastalığı

En az 2 hafta uygun antiviral tedaviye rağmen

- Pik CMV viral yükünün $\geq 1 \log_{10}$ artması
veya
- CMV viral yükün persiste etmesi, $\leq 1 \log_{10}$ artış veya düşüş

*CMV viremisi aynı laboratuvarı, aynı test yöntemiyle ölçülen ve aynı kan örneğinden olmalı

Maribavir, ECIL 10 'da detaylı

Özetle....

- CMV immünsüprese hastada önemli bir patojen
- İmmünsüprese hastada CMV laten enf, viremisi veya hastalığı şeklinde...
- CMV nin önlenmesinde donör seçimi önemli
- Allojenik KHN hastaları yüksek riskli, CMV viremisi izlemi gerekir
- Nakil sonrası ilk 100 CMV reaktivasyonu sık
- En az 100 gün haftalık CMV PCR izlemi, yüksek riskli hastada 200 gün
- Uygun hastalarda profilaksi ve preemtif tedaviye karar verilmeli..
- Seropozitif alıcıda letermovir profilaksisi önerilir
- Preemptif tedavide eşik CMV değeri yok
- Preemptif tdv: Gansiklovir, foscarnet, valgansiklovir..
- Tedavi en az 2 hafta süreyle ve en az 1 veya 2 negatif PCR sonucu

Teşekkürler....