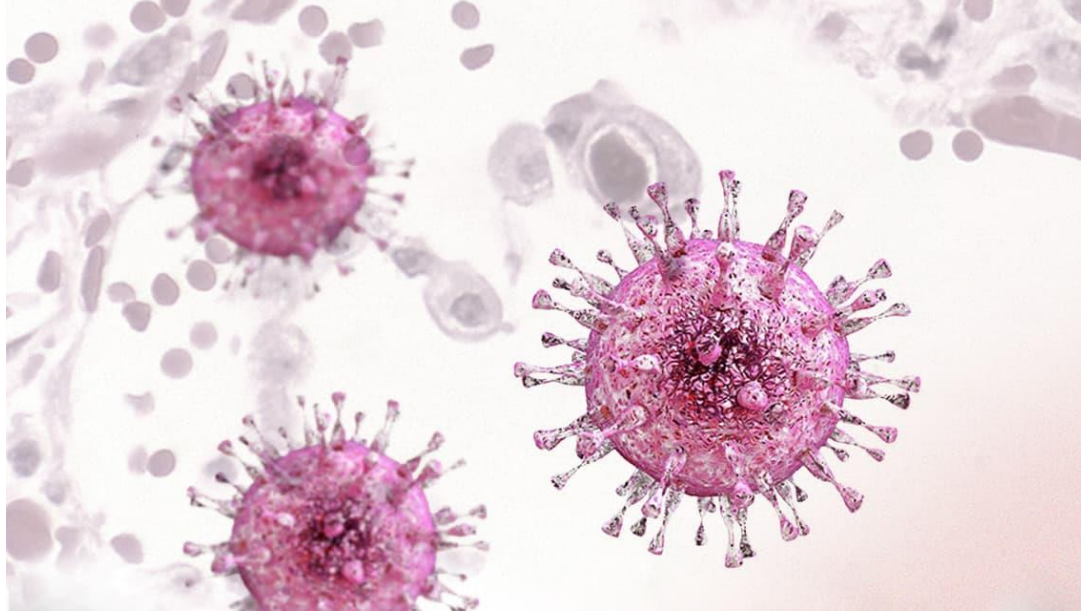




# **CMV ne kadar biliyoruz?**

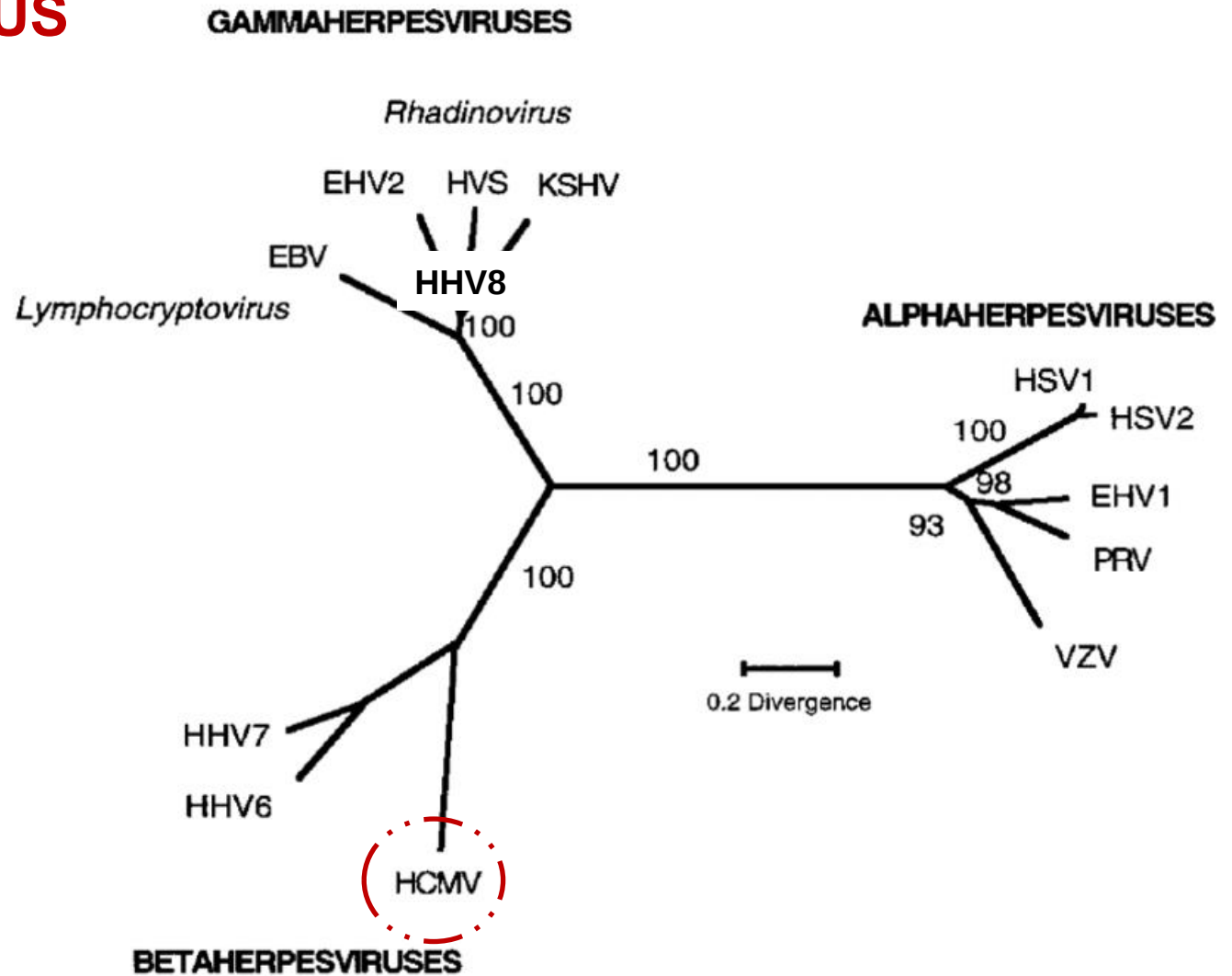
Hande Arslan

Başkent ÜTF

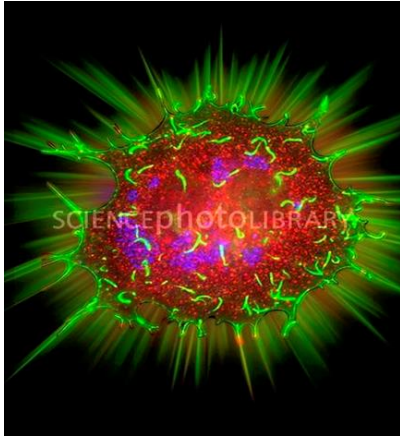
Enfeksiyon Hastalıkları

Klinik Mikrobiyoloji AD

# HERPES VİRUS AİLESİ



# CMV



- Çok eski
- Evolusyoner
- Latent

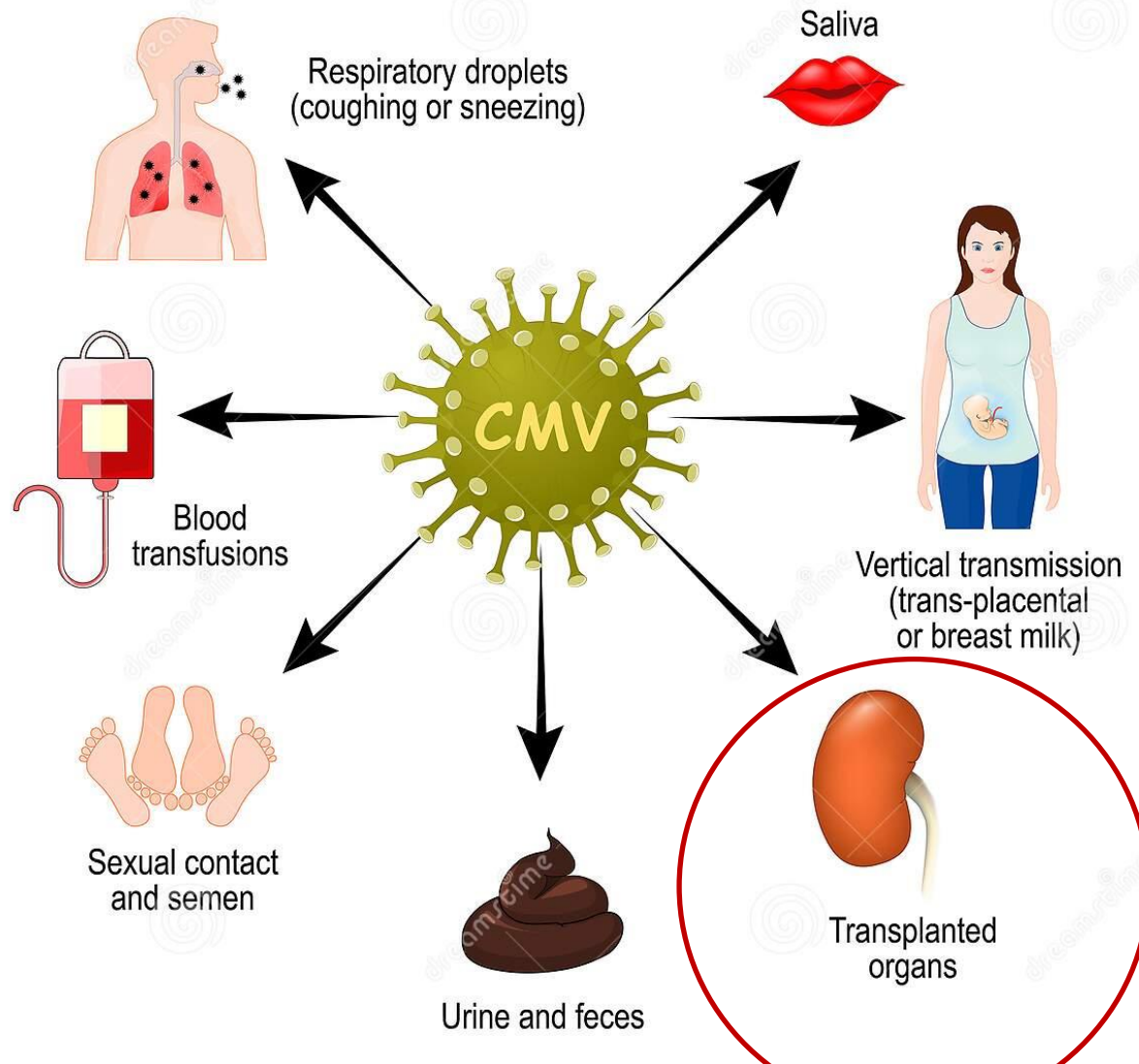
## CMV konakları

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

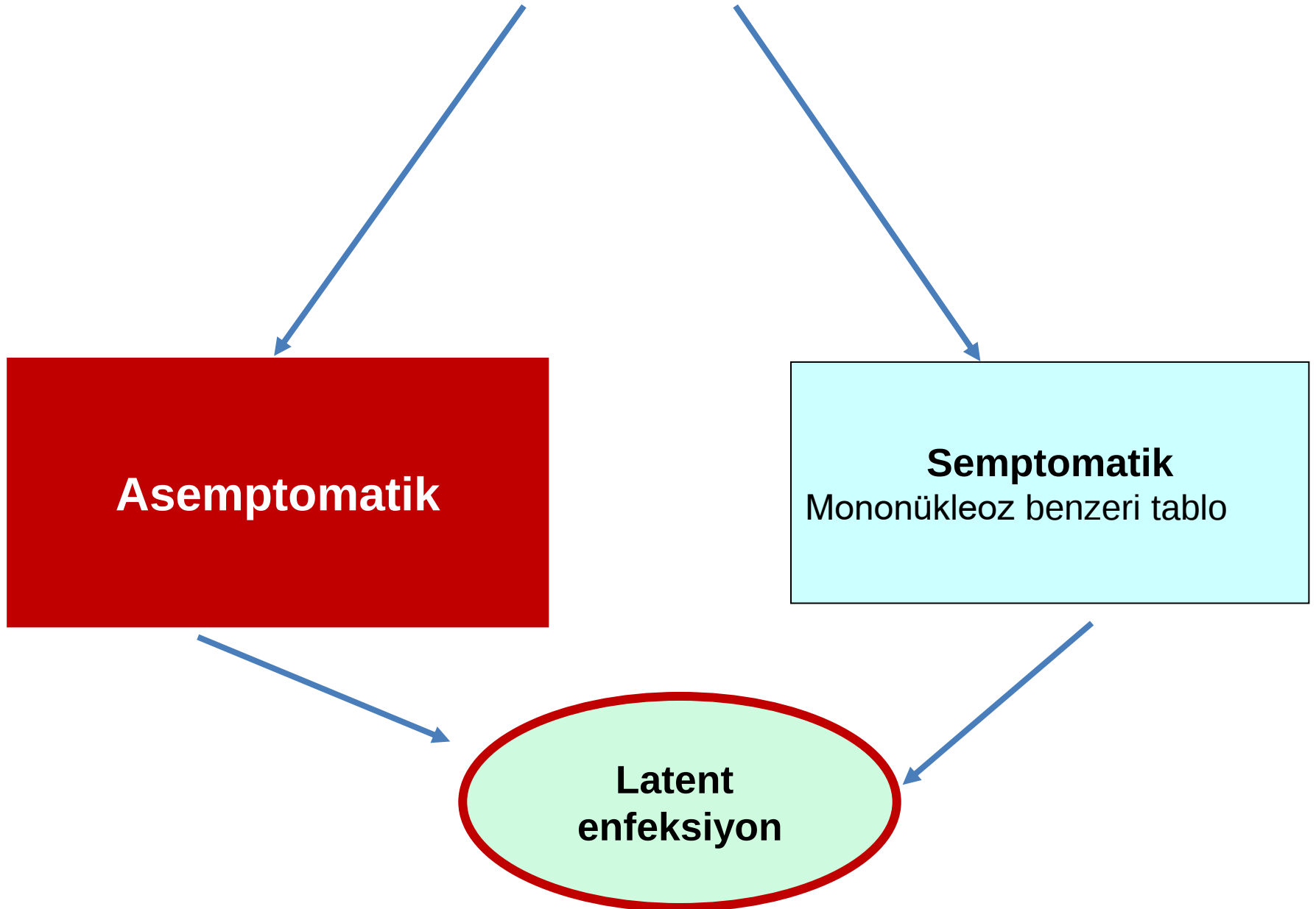
## HCMV

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

# Cytomegalovirus (transmission)

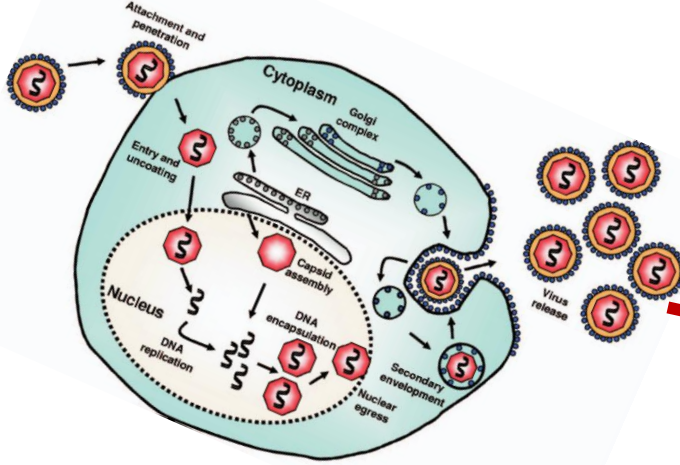


# Primer CMV enfeksiyonu



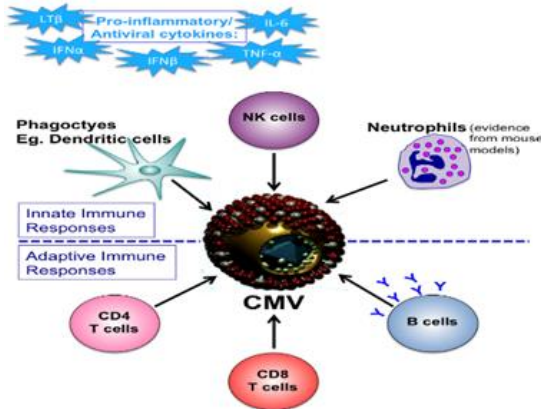
# CMV Konak ilişkisi

## Primer CMV enfeksiyonu



**Mononükleer hücreler (CD34)**

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



Bağışıklık sistemi

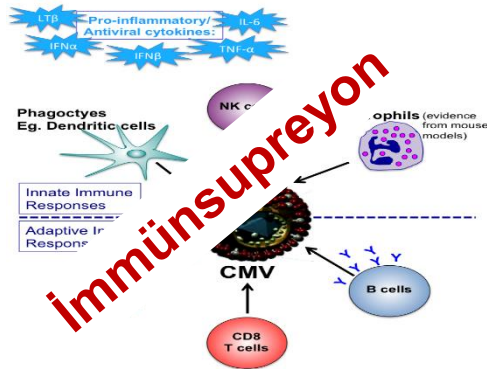
Konak hücre  
latent infeksiyon

# CMV aktivasyonu

Konak hücre latent infeksiyon

**Mononükleer hücreler  
(CD34)**

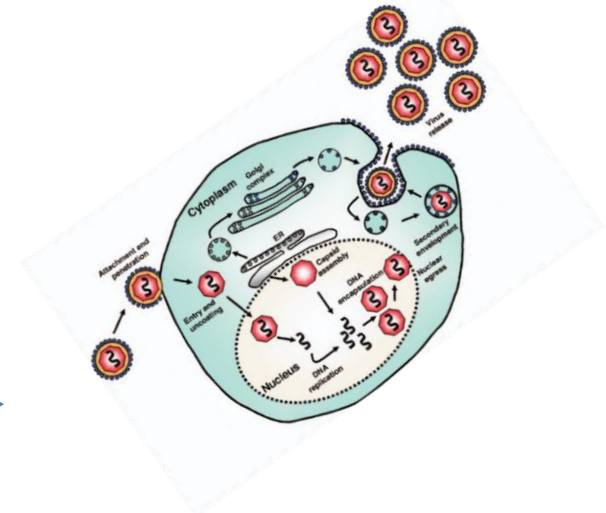
Vasküler endotel  
Fibroblast  
Nöronal hücreler  
Renal epitel h. vb.



**Organ tutulumu**

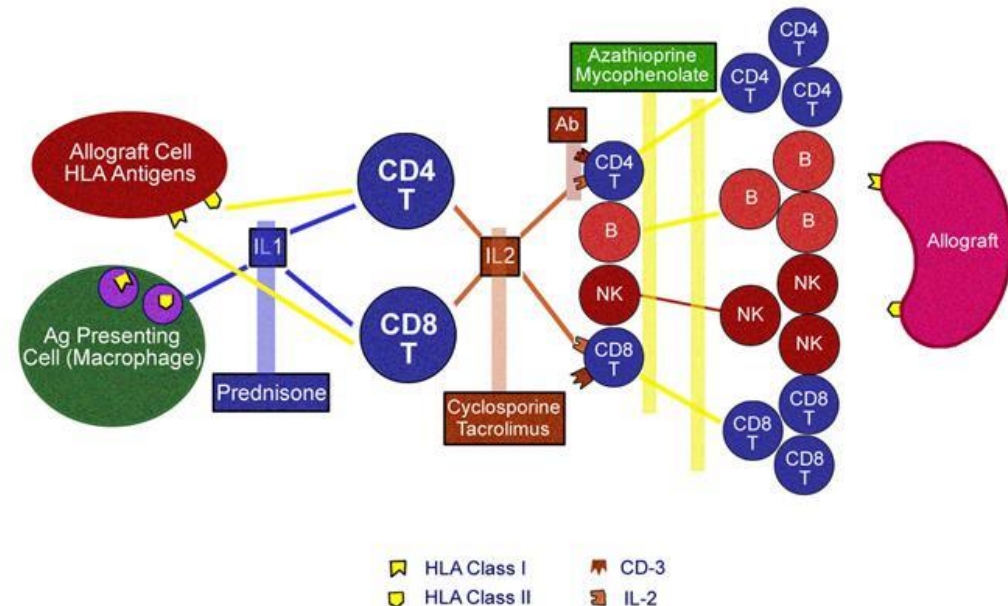
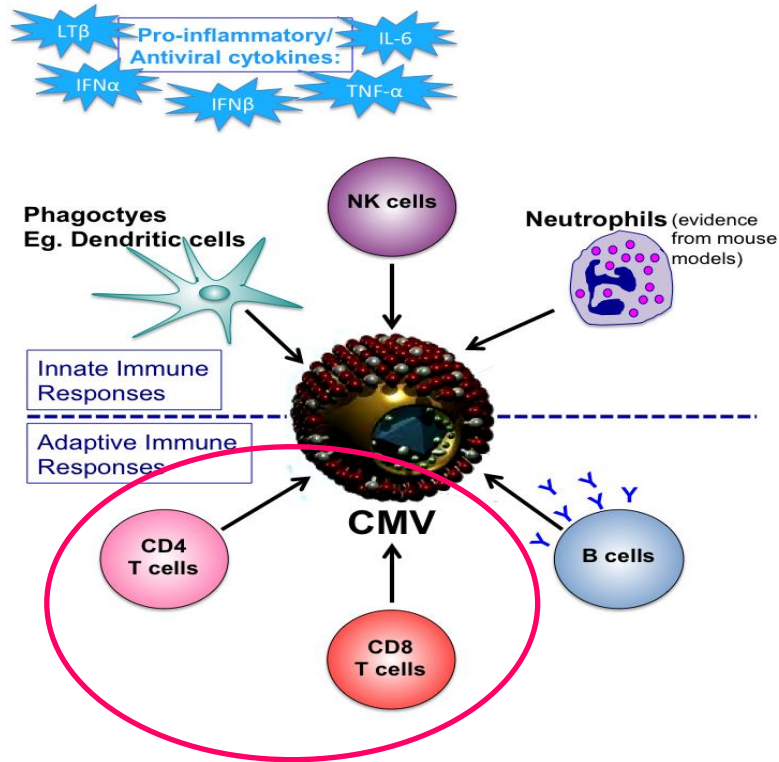
Kemikiliği  
Böbrek  
GİS  
Karaciğer  
Akciğer  
Beyin  
Göz

**İndirekt etkiler**



Virus aktivasyonu

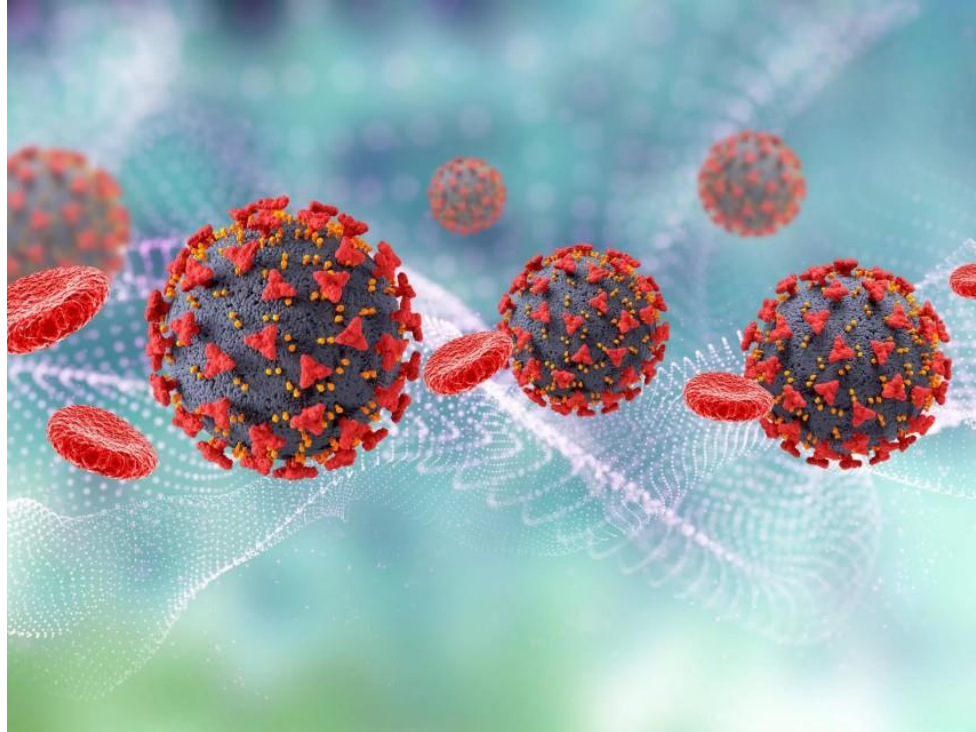
# CMV aktivasyonu kimlerde görülür?



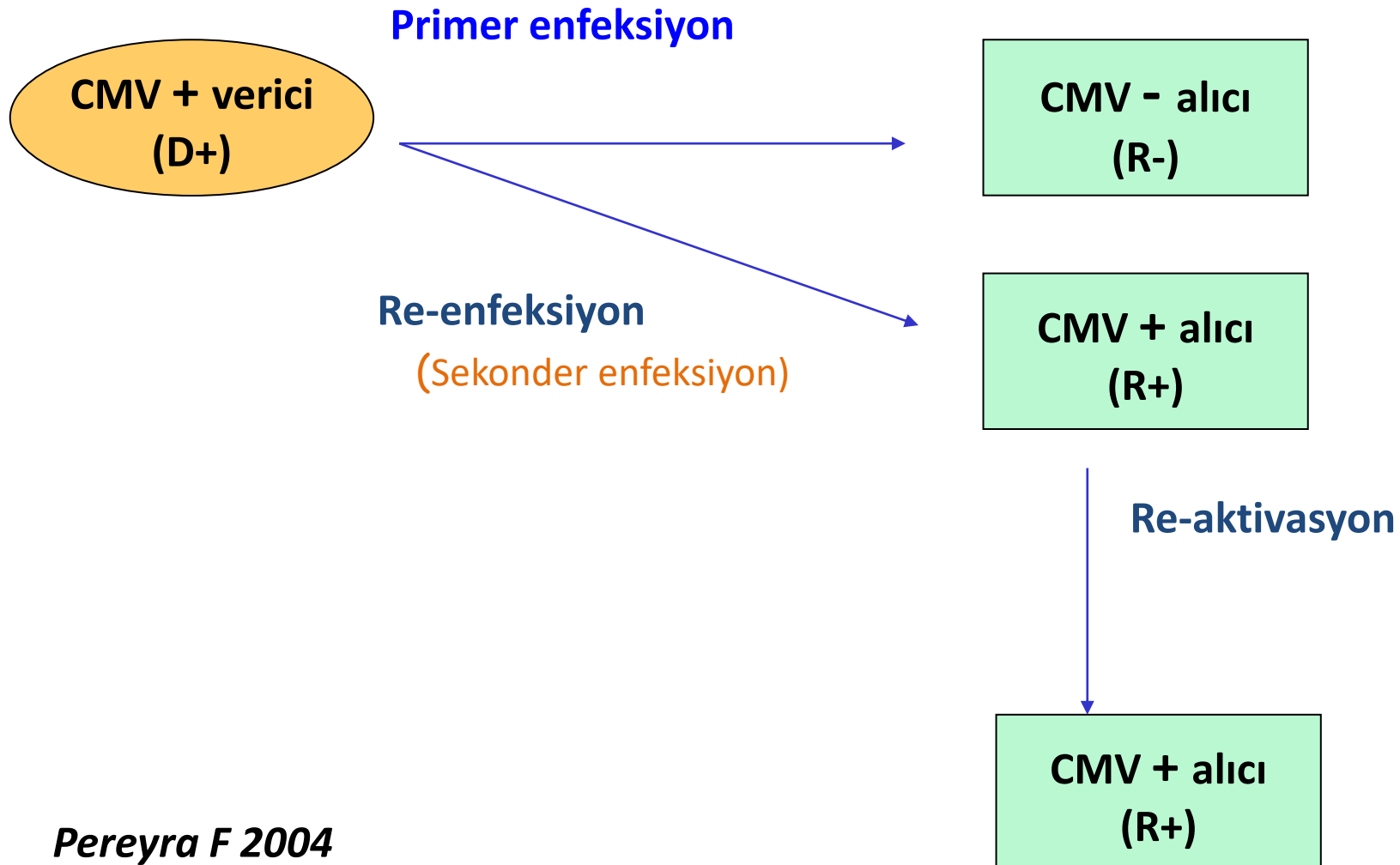
# CMV aktivasyonu kimlerde görülür?

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

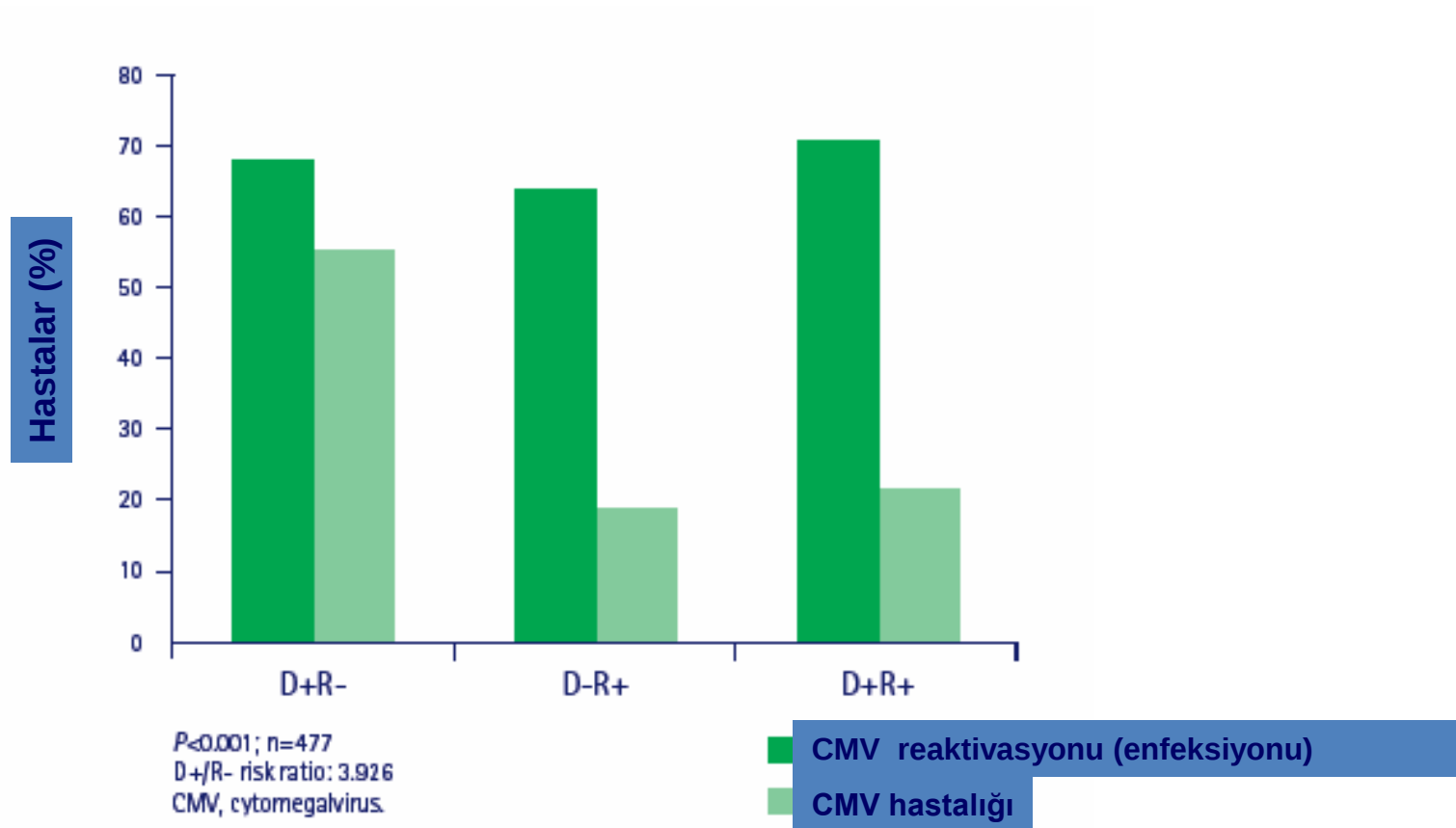
Nakil hastalarında CMV enfeksiyonu sık mıdır?



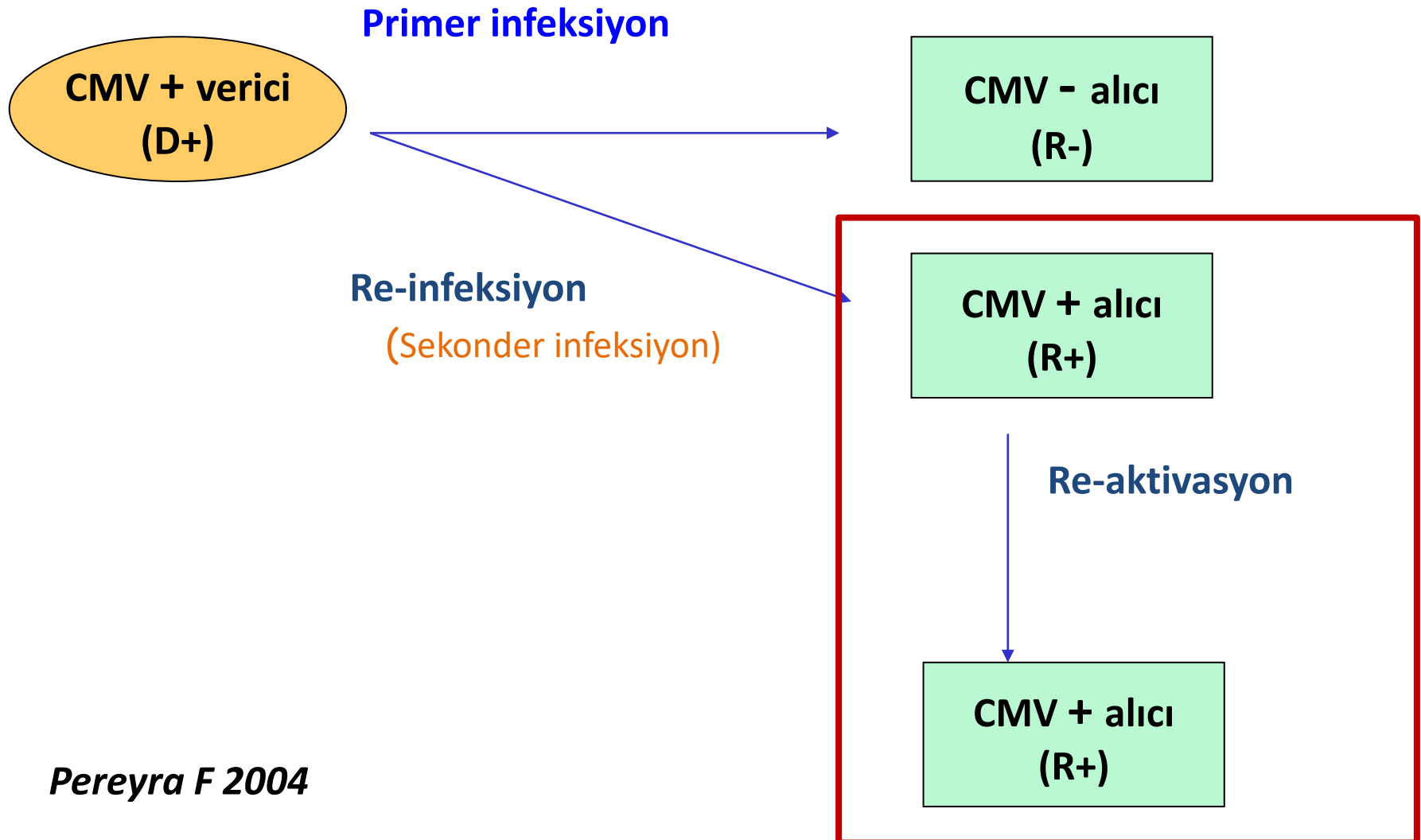
# SOT alıcılarında CMV Enfeksiyonları



# Renal TX alıcılarında reaktivasyon/ hastalık riski

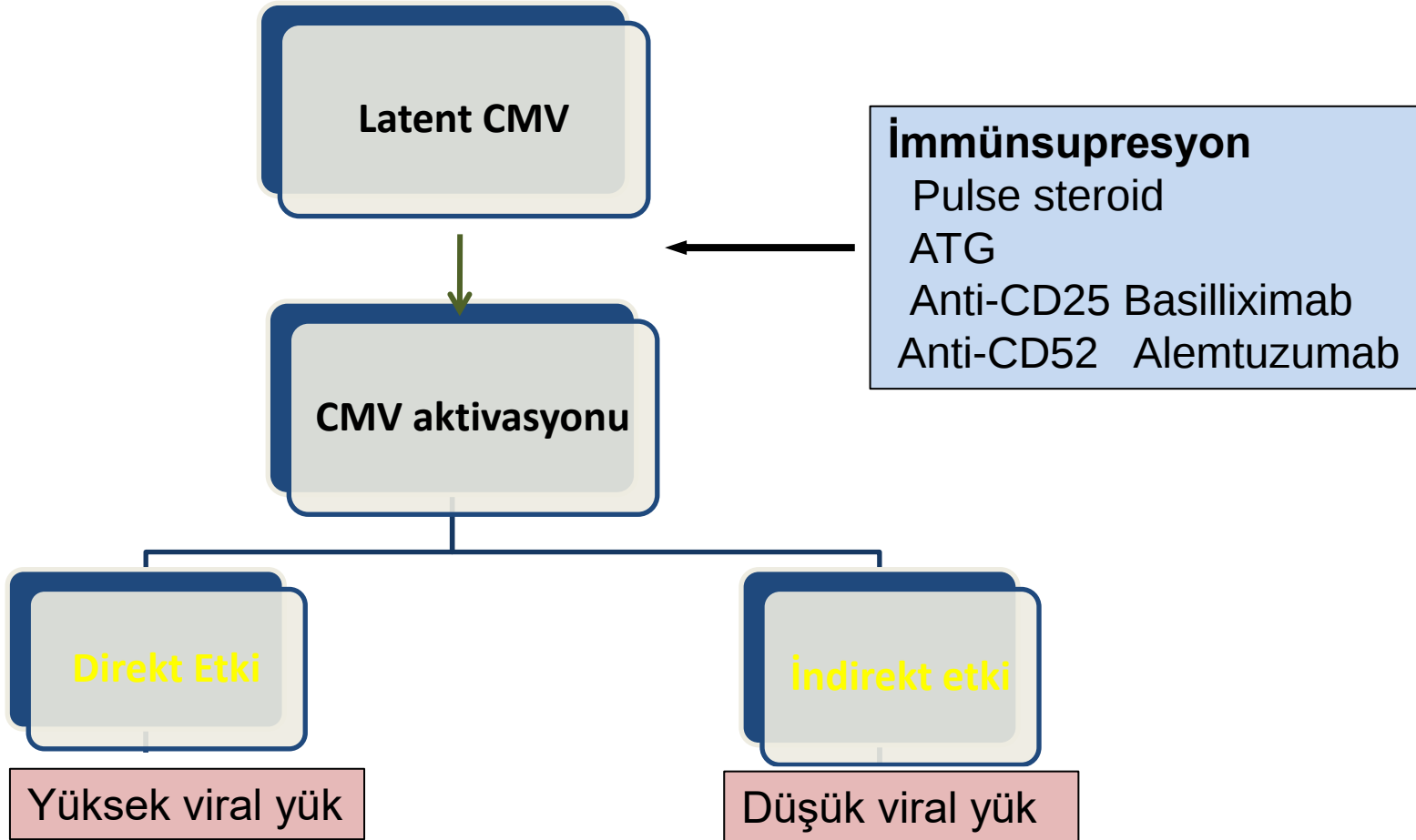


# SOT alıcılarında CMV infeksiyonları

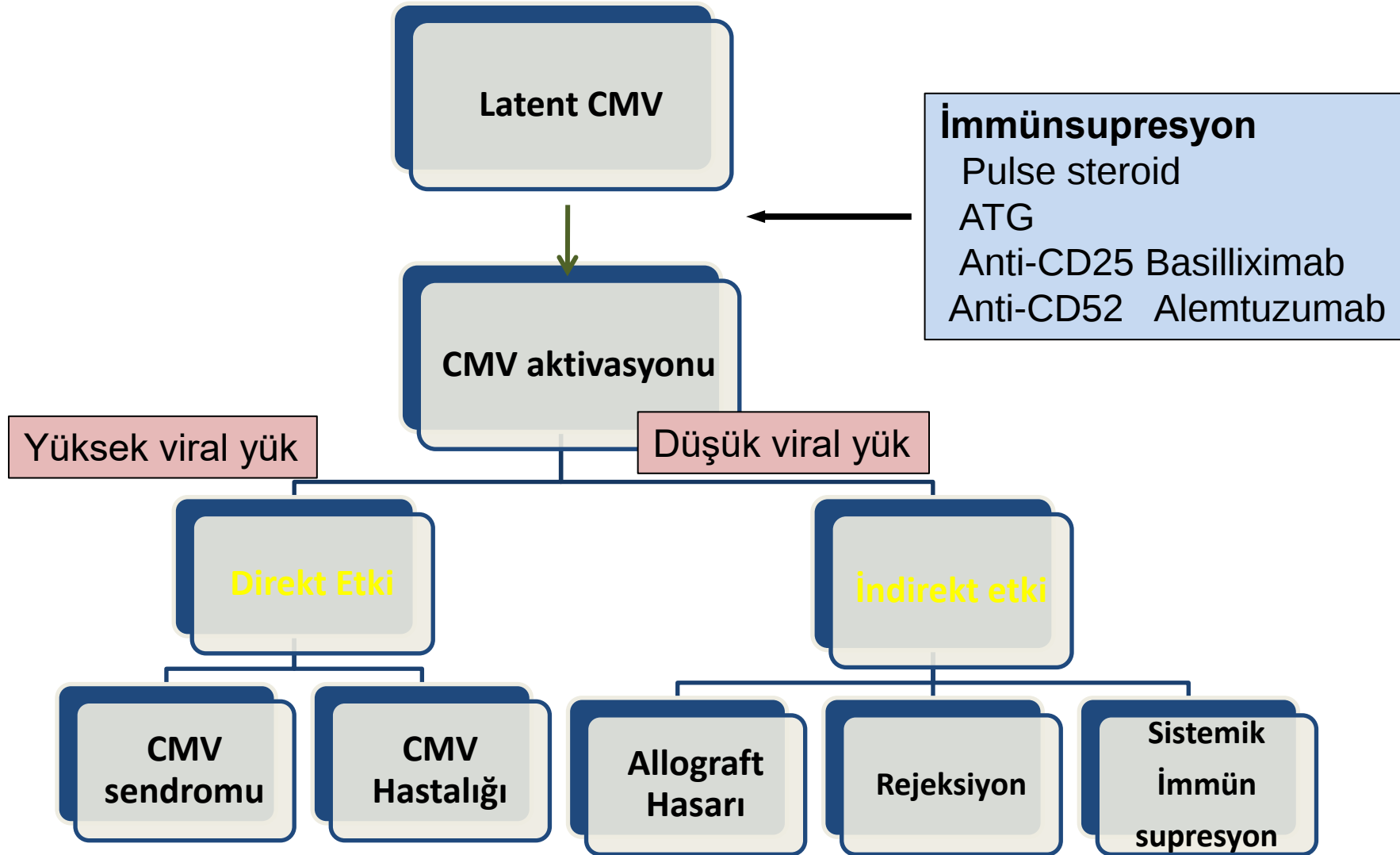


CMV aktivasyonu nasıl sonuçlanır?

# SOT alıcılarında CMV



# SOT alıcılarında CMV



## İndirekt etkiler;

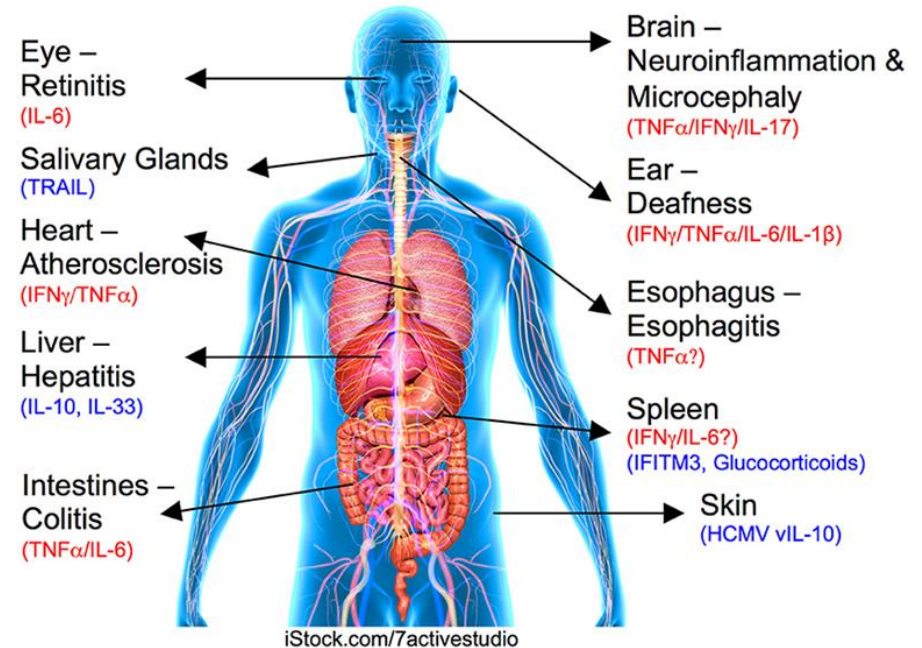
- Nakil organ hasarı
  - Böbrek fonksiyonlarında bozulma
  - Safra yollarında erime
  - Ateroskleroz
  - Bronşiolitis obliterans
- Nakil organ rejeksiyonu
- İmmünmodülasyona bağlı fırsatçı koinfeksiyonlar

# 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

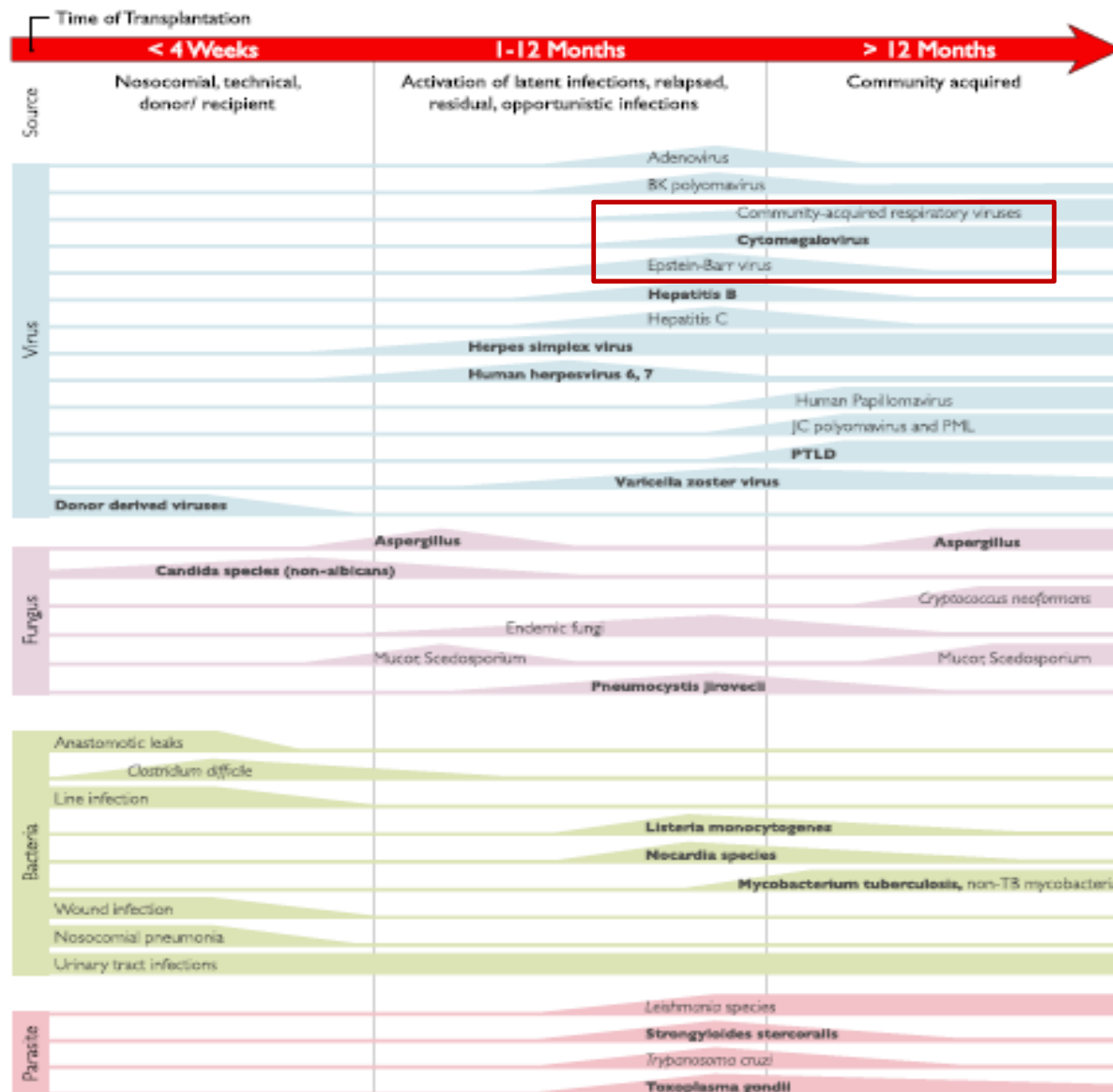
- **CMV son organ hastalığı/ doku invazif hastalık:**

- 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
  - Allograft rejeksiyonu
- Klinik tablo daha silik olabilir

Taniyı nasıl koyalım?

# Tanı

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

# Seroloji:

## Nakil öncesi

- **Anti-CMV IgG sonucu** Nakil sonrası hastalık gelişme riskini belirlemek için çok önemli
  - Sonuç: CMV D+/R+ gibi belirlenmeli
- **Anti-CMV IG M ve total Anti-CMV**  
Duyarlılık ve özgüllükleri çok düşük **ÖNERİLMEZ**

## Nakil sonrası

**CMV** enfeksiyon 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; preemptif 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:** 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
- Düşük viral yük ve organ bulgularının varlığı ??

*Humar A. 1999*

## Diğer vücut sıvılarında CMV PCR

### BAL

- Randomize klinik çalışmalar yok
- Tükrük ve solunum sekresyonları ile viral atılım mümkün
- 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 yöntemleri

- Organ alıcılarında Nötropeni ve lenfopeni sık görülür;
  - İmmünsüpresif ajanlar
  - Antibiyotik proflaksisi
  - Viral infeksiyonlar vb.
  - Anti CMV proflaksi
- Lenfopeni ( $<500$  hücre/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

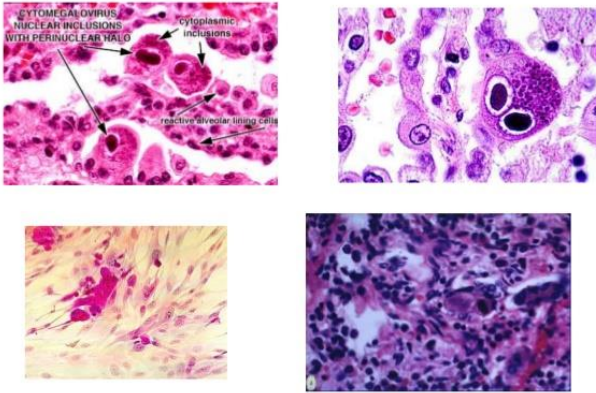
**Table 4** CMV immunologic monitoring platforms and indications after transplantation [74, 75, 147–150]

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

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

# CMV İnfeksiyonunun yönetimi

Latent  
enfeksiyon

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  
enfeksiyon

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 nötropeniye neden  
olur; bakteriyel ve fungal  
enfeksiyon riski artar

## CMV profilaksisinde kullanılabilecek 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)
    - Foscarnet
    - Cidofovir/brincidofovir
    - Maribavir
    - *Letermovir önerilmiyor ( hızlı direnç gelişimi edeniyle)*

**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; 3-6 ay

- SOT; valgansiklovir
- KHN; Letermovir

## Handikapları

- **Geç gelişen CMV enfeksiyonu**
  - SOT: Organ rejeksiyonu, disfonksiyonu, mortalite
  - KHN: Relaps dışı mortalite nedenlerinden
- **Gansiklovir Direnci**

## 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 ararlıklarla kan sayımı yapılmalı; Lökopeni geliştiği durumlarda GCSF başlanır
- tedavi sonlandırıldıktan sonra reenfeksiyon veya relaps açısından klinik/ virolojik/ immünolojik takip
- sekonder proflaksi?

# Dirençli veya refrakter CMV enfeksiyonu

- Antiviral direnç giderek artmakta nedenleri;
  - Düşük doz antiviral profilaksi
  - Valgansiklovir kullanımı sırasında supratherapeutic 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
  - Bivalan rekombinant RNA viral vektör subunit aşısı
  - Vaccinia Ankara peptid aşısı

# CMV spesifik T hücre tedavisi

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

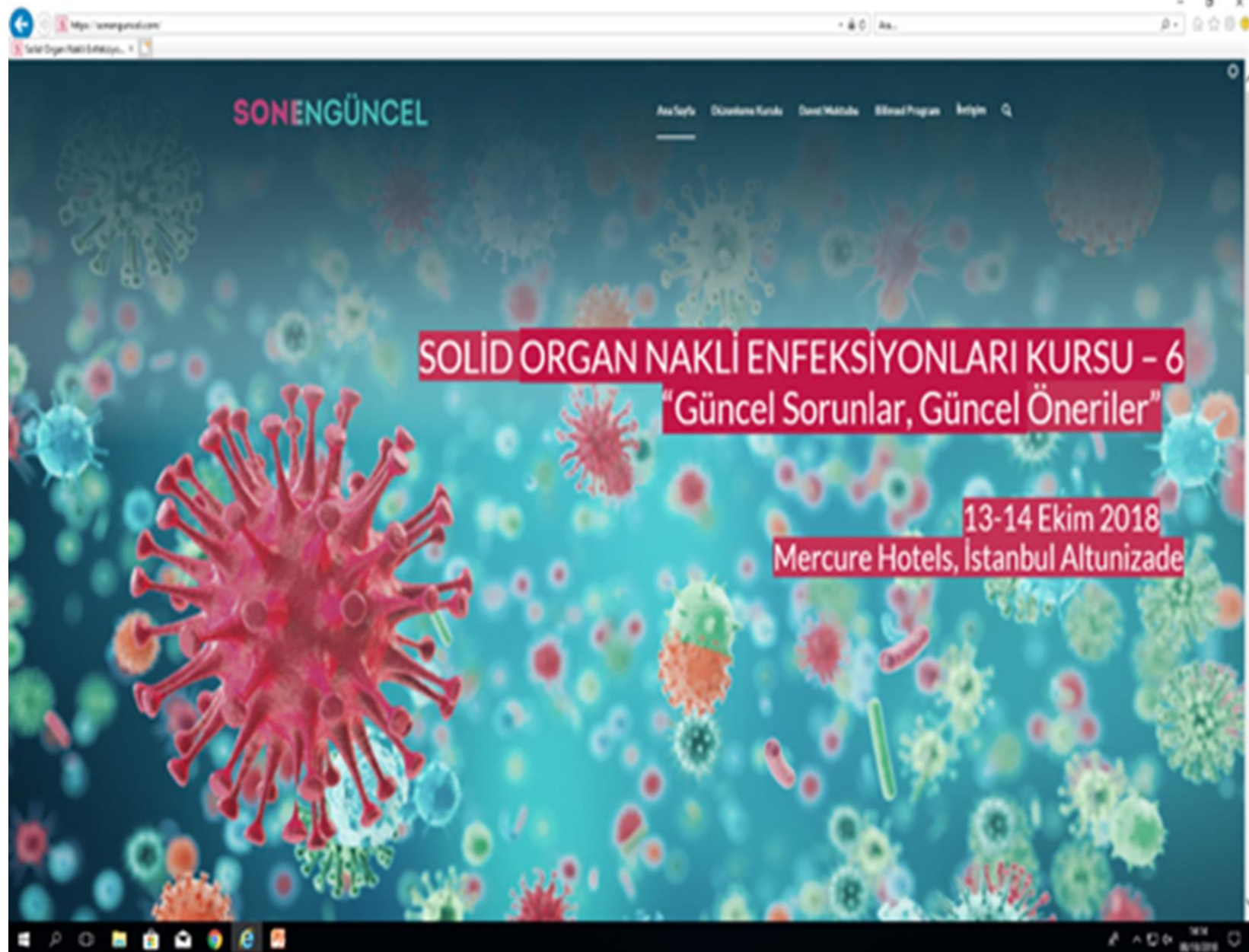
**CMV**



# CMV

(Cucumber Mosaic Virus)





## Preemptif tedavi

- **Amaç** transplantasyon alıcısının kanını düzenli aralıklarla (haftada bir kez) alarak CMV DNA emi gelişimi açısından takip etmek ve viral replikasyonu mümkünse semptomlar başlamadan saptamaktır.
- Burada daha önceden o laboratuvar tarafından belirlenmiş bir eşik değeri kullanılmalıdır.
- Evrensel bir eşik değeri yoktur. Testlerin standart olmadığı da akılda tutularak hep aynı merkezde aynı yöntemle çalışma zorunluluğu vardır ve bu nedenle Preemptif takip lojistik anlamda zordur.
- Düzensiz takipler Preemptif tedavi kapsamına girmemektedir.

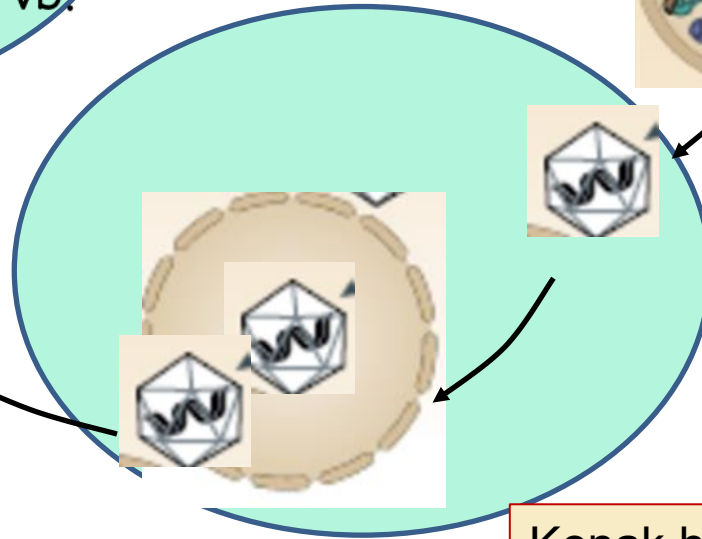
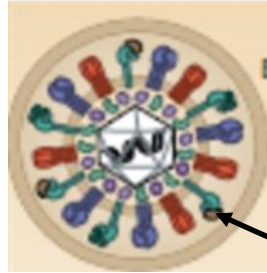
# CMV Konak ilişkisi

Konak hücre  
latent infeksiyon

Mononükleer hücreler P  
-PMNL  
-Vasküler endotel  
-Fibroblast  
-nöronal hücreler  
-Renal epitel hücreler, vb.



Bağıışıklık sistemi  
etkisi



Konak hücre  
aktif replikasyon

# Tanımlar (Kotton-Guideline)

- **CMV enfeksiyonu:** Hastalık semptomlarından bağımsız CMV replikasyonunun varlığı (Vücut sıvıları, kan veya doku örneklerinden virus izolasyonu veya aynı örneklerden viral proteinlerin veya nükleik asit yapısının gösterilmesi)
- **CMV Hastalığı:** CMV hastalığında görülebilecek semptomlarla (Ateş, halsizlik, lökopeni ve veya trombositopeni , vb) birlikte CMV enfeksiyonunun kanıtlanmış olması veya son organ tutulumlu hastalık

## Direkt Etki

```
graph LR; A[Direkt Etki] --- B[CMV sendromu]; A --- C[CMV Hastalığı];
```

### CMV sendromu

Grip

Mononukleoz benzeri tablo

### CMV Hastalığı

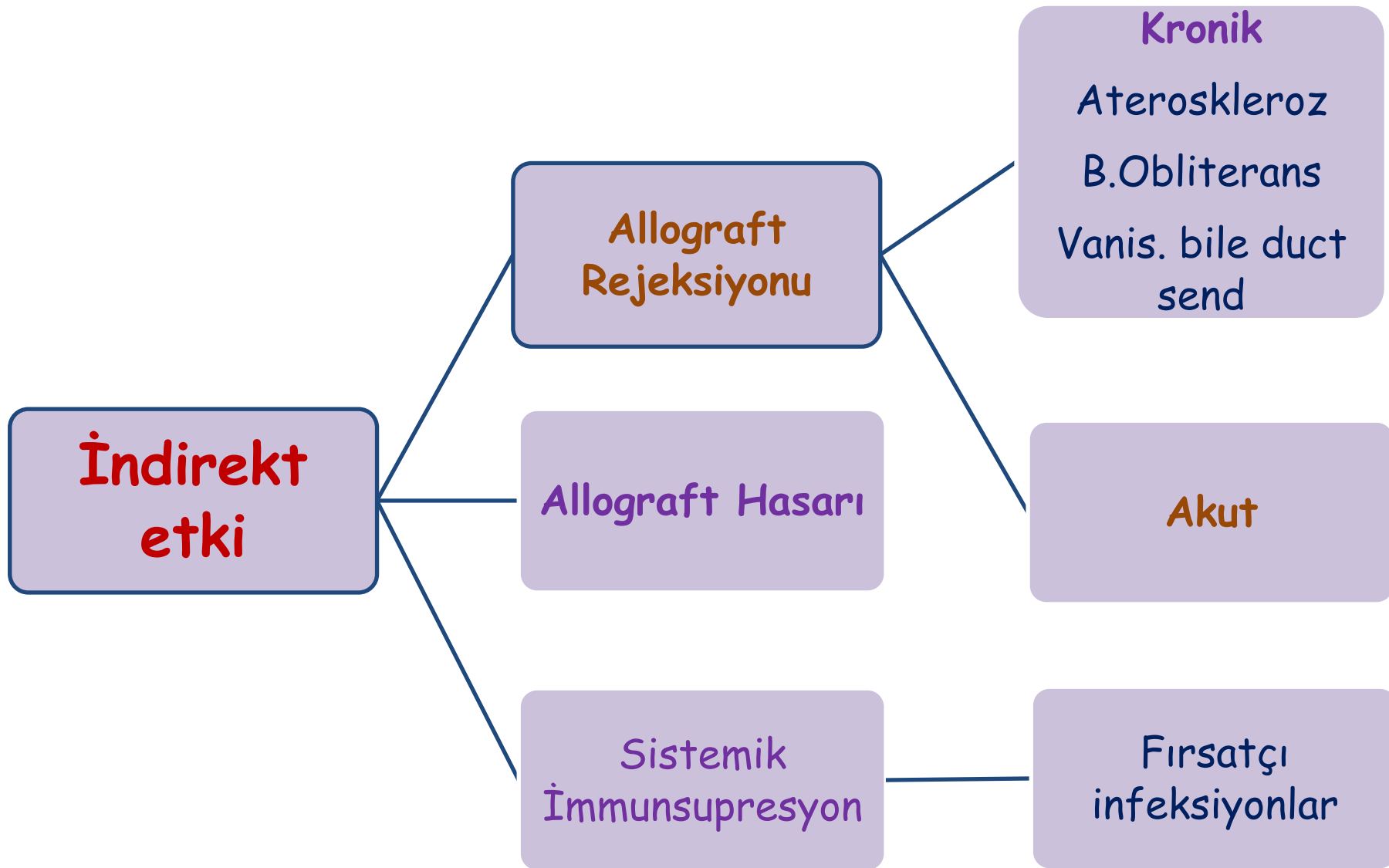
Hepatit

Pnömonit

Nefrit

Pankreatit

Kolit vb.



# Proflaksi X Preemptive

| Etki                     | Proflaksi | Preemptiv |
|--------------------------|-----------|-----------|
| CMV hastalığı            | +++       | +++       |
| Geç CMV hastalığı        | ++        | -         |
| Relaps/ başarısızlık     | ++        | ++        |
| Fırsatçı infeksiyonlar ↓ | +++       | +         |
| Uzamış greft sürviyi     | ++        | -         |
| Rejeksiyonu önleme       | ++        | -         |
| Surviviy                 | ++        | -         |
| Diğer viruslar           | +         | -         |
| Posttransplant lenfoma   | +         | -         |
| Kaposi Sarkomu           | +         | -         |
| Güvenirlik               | ++        | +++       |
| Kolay uygulanabilirlik   | +++       | +         |
| Düşük ilaç maliyeti      | +         | +++       |
| Düşük takip maliyeti     | +++       | +         |
| Dirençli CMV             | ++        | +         |

Kotton CN,  
Transplantation 2010

- Preemptif tedavi için Evrensel bir eşik değeri olmamakla birlikte aşağıdaki tabloda büyük çalışmalarda saptanan eşik değerleri verilmiştir.

**TABLE 5.**

Thresholds used in various research publications (published since last guidelines)

| Population                                                                                     | Threshold                                                                                                                                                           | Comments                                                                                                                                                     | Reference |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>High risk D+R-</b><br>39 D+R- SOT (23 kidney,<br>15 liver, 1 heart)                         | 1500 IU/mL in plasma                                                                                                                                                | No episodes of symptomatic CMV disease were diagnosed in patients with viral loads below 1500 IU/mL. Very high rate of infection (36/39).                    | 195       |
| <b>Mixed risk D+R- and R+</b><br>689 kidney (n = 368) and liver<br>(n = 321), 11% D+R-, 71% R+ | 3000 copies/mL in whole blood, twice a week<br>(same group later converted this to<br>2520 IU/mL, <sup>196</sup> see below)                                         | More of a study of preemptive therapy and effect of immunity than analysis of threshold                                                                      | 172       |
| 3/45 D+R- 42/45 D+R+ SOTR                                                                      | 2275 IU/mL (2500 copies/mL) in plasma                                                                                                                               | This threshold allowed for discrimination between self-clearing infections and those requiring therapy. Focus of study on use of CMV DNAemia vs antigenemia. | 197       |
| 59 Kidney, liver, HSCT patients<br>(minority were higher risk)                                 | 2520 IU/mL (3000 copies/mL) of whole blood                                                                                                                          | Whether antiviral treatment needed for PET @ 2520 IU/mL (yes); not an analysis of best threshold, but whether 2520 IU/mL is an effective threshold (yes).    | 196       |
| <b>Lower risk R+</b><br>252 R+ SOTR                                                            | 3983 IU/mL threshold resulted in 99.6% NPV,<br>"the great majority of patients at lower risk<br>will not develop CMV disease without specific<br>antiviral therapy" | Analysis of best threshold; single center and only seropositive recipients                                                                                   | 198       |

# Preemptiv mi başlayalım proflaksi mi?

Bu karar

- Alıcı vericinin serolojik durumu
- Transplantasyonun tipi
- Daha önce yapılmış çalışmaların etkinliği
- Hastaların immünsüpresif durumları göz önünde bulundurularak verilmelidir

Proflaksi süresi de aynı parametrelerden etkilenir.

**TABLE 6.****Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult SOTR**

| Organ                        | Serostatus | Risk level   | Recommended                                                                                      | Alternate                                                         |
|------------------------------|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| All                          | D-/R-      | Low          | Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections | Preemptive therapy (if higher risk, ie, significant transfusions) |
| Kidney                       | D+/R-      | High         | 6 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy                                                       |                                                                   |
|                              | R+         | Intermediate | 3 months of VGCV OR Preemptive therapy                                                           |                                                                   |
| Liver                        | D+/R-      | High         | 3-6 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver)<br>OR Preemptive therapy                     |                                                                   |
|                              | R+         | Intermediate | 3 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver)<br>OR Preemptive therapy                       |                                                                   |
| Pancreas                     | D+/R-      | High         | 3-6 months of VGCV                                                                               | Preemptive therapy                                                |
|                              | R+         | Intermediate | 3 months of VGCV OR Preemptive therapy                                                           |                                                                   |
| Islet                        | D+/R-      | Intermediate | 3 months of VGCV                                                                                 | Preemptive therapy                                                |
|                              | R+         | Intermediate | 3 months of VGCV OR Preemptive therapy                                                           |                                                                   |
| Heart                        | D+/R-      | High         | 3-6 months of GCV/VGCV                                                                           | -Preemptive therapy<br>-Some experts add CMV Ig to prophylaxis    |
|                              | R+         | Intermediate | 3 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy                                                       |                                                                   |
| Lung                         | D+/R-      | High         | 6-12 months of GCV/VGCV<br>-Some experts add CMV Ig to prophylaxis                               | -Preemptive therapy                                               |
|                              | R+         | Intermediate | Minimum 6 months of GCV/VGCV                                                                     |                                                                   |
| Intestinal, composite tissue | D+/R-      | High         | Minimum 6 months GCV/VGCV + - surveillance after prophylaxis                                     | -Preemptive therapy<br>-Some experts add CMV Ig                   |
|                              | R+         | High         | 3-6 months GCV/VGCV + - surveillance after prophylaxis                                           |                                                                   |

When a range is given, the duration of prophylaxis may depend on degree of immunosuppression, including the use of antilymphocyte antibodies for induction.

- **Düşük Doz valgansiklovir uygulaması**
  - Yeterli sayıda ve güçlü randomize çalışma yoktur.
  - Serolojik durum ne olursa olsun önerilmez
- **CMV İmmünoglobülin**
  - Proflakside önerilmez

# PCR Standardize değil

- Sonuçlar birçok parametreden etkileniyor;
- **Örneğe bağlı değişkenler**
  - Tam Kan>serum
  - Akciğer TX hastası>böbrek TX hastası
  - İmmünsüperesyon derecesi
- **Test tekniğine bağlı değişkenler**
  - Nükleik asit ekstraksiyon teknikleri
  - Örnek saklama süresi
  - Uluslar arası referans standart olmaması
  - Primerlar ve hedefler (DNA>pp67 mRNA)
  - Reaksiyon
  - Amplifikasyon/hesaplama yöntemleri

CMV KNAT  
Tasarımları farklı

Sonuçları  
karşılaştırılamıyor

# Hastalık tedavisinde zorluklar

## 1.Rekürren CMV hastalığı

- Risk faktörleri:
  - Primer CMV enfeksiyonu
  - Kadavradan transplantasyon
  - Yüksek viral yük
  - Viral persistans
  - Multiorgan tutulumu
  - Rejeksiyon tedavisi

## 2.Antiviral (Gansiklovir) direnci

- Risk faktörleri
  - Uzun süreli antiviral maruziyeti
  - İmmünsupresyonun derin olması
  - Primer enfeksiyon
  - Düşük doz antiviral verilmesi

# PCR Standardize değil

– Sonuçlar birçok parametreden etkileniyor;

- **Örneğe bağlı değişkenler**

- Tam Kan>serum
- Akciğer TX hastası>böbrek TX hastası
- İmmünsüperasyon derecesi

- **Test tekniğine bağlı değişkenler**

CMV KNAT  
Tasarımları farklı

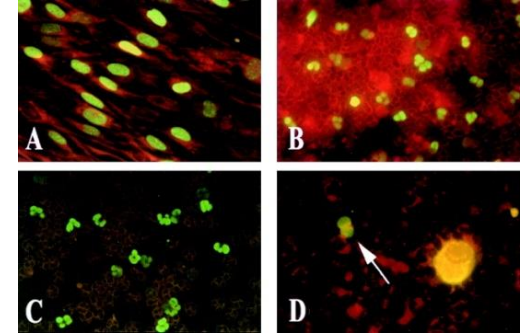
Sonuçları  
karşılaştırılamıyor

– Bu nedenle hastaların takibinde tek merkez, tek yöntem ve tek örnek türü (plazma veya tam kan) çalışılmalı

– Klinik düzenlemeleri yapabilmek için CMV KNAT sonuçları örnek kabulünden sonra 24/ 48 saat içinde çıkmalıdır.

# CMV-pp65 Antijenemi testi:

Kanda, immunflorasan mikroskopi yöntemi  
Semikantitatif Yöntem



## — Kullanım alanları;

- Tanı / Preemptif tedavi kararı/ Tedavi takibi

## — Avantajları:

- Pahalı değil/Kolay

## — Dezavantajları:

- Standardize değil
- Mutlak nötrofil < 1000 ise çalışılmaz
- Çalışan bağımlı
- Kan alındıktan sonra 6-8 saatte çalışılmalı
- Bugün için KNAT tercih edilmektedir.

## Gansiklovir (IV, İntraoküler)/Valgansiklovir( oral)

- Proflaksi, tedavi
- Valgansiklovir biyoyararlanımı %60
- Yan etkiler:
  - Kemik iliği süpresyonu, Nefrotoksisite

## Foskarnet (IV):

- Tedavi
  - AIDS hastalarında CMV retinitisi ted.
  - SOT hastalarında dirençli veya refrakter enf. ted.
- Yan etki:
  - Nefrotoksik (%30-50)

## Cidofovir(IV) / Brincidofovir (oral)

- Tedavi;
  - AIDS hastalarında CMV retiniti tedavisi
  - SOT hastalarında dirençli veya refrakter enf. ted.
- Uzun yarılanma ömrü( 1-2 haftada 1kez)
- Yan etki : Nefrotoksisite

## Letermovir (IV/oral)

- Miyeloid seri engrafmanını geciktirmediği içik KHN alıcılarında proflakside kullanılmakta
- Oral form siklosporinle birlikte kullanılırsa etkin
- Yan etki: bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı vb.

## Maribravir

## **KNAT da kantifikasyon limitleri önemlidir.**

Günümüzde yüksek sensitif testlerde belirlenebilir en düşük viral yük <200 kopya /ml

- <1000 kopya/ml olarak saptanan KNAT sonuçlarında anlamlı oynamalar en az 3 kat
- >1000 kopya/ml olarak saptanan KNAT sonuçlarında anlamlı oynamalar en az 5 kat

# Riskli durumlarda proflaksi vereli mi?

Rejeksiyon tedavisi sonrası 1-3 ay arası proflaksi önerilir

- ATG
- Desensitizasyon veya ABO uyumsuz protokolü
  - rituximab
  - bortezomib
  - eculizimab
  - plazmaferez
  - immünoadsorbsiyon içeren tedaviler

## Aşılar

- Sonuçlar karmaşık
  - **Viral protein subunit aşısı**; Adjuvanlı HCMV gB aşısı, böbrek ve karaciğer nakli öncesi uygulamalarda nakil sonrası viremi süresini kısalttığı ve gansiklovir tedavi süresini azalttığına dair çalışmalar
  - **Plazmid DNA aşısı**:
    - gB ve pp65 proteinlerini kodluyor
  - **Bivalan rekombinant RNA viral vektör subunit aşısı**
  - **Vaccinia Ankara peptid aşısı**

**Table 1** Agents for CMV Treatment or Prophylaxis

| Agent          | Route of Administration | Route of Excretion | Indications for CMV                       | Major Toxicities                                                            | Activity Against Other Herpes Viruses | Sites of Reduced Penetration |
|----------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Maribavir*     | Oral                    | Hepatic            | Treatment of resistant/refractory disease | Taste disturbance and gastrointestinal                                      | Potentially EBV (in vitro data only)  | Ocular, CNS                  |
| Ganciclovir    | Intravenous             | Renal              | Treatment and prophylaxis                 | Myelosuppression and nephrotoxicity                                         | HSV, VZV, HHV-6                       | -                            |
| Valganciclovir | Oral                    | Renal              | Treatment and prophylaxis                 | Myelosuppression and nephrotoxicity                                         | HSV, VZV, HHV-6                       | -                            |
| Foscarnet      | Intravenous             | Renal              | Treatment                                 | Nephrotoxicity, myelosuppression, gastrointestinal, and electrolyte wasting | HSV, VZV, HHV-6                       | -                            |
| Cidofovir      | Intravenous             | Renal              | Treatment                                 | Nephrotoxicity, myelosuppression, uveitis, alopecia, and asthenia           | HSV, VZV, HHV-6                       | CNS                          |
| Letermovir*    | Oral, Intravenous       | Hepatic            | Prophylaxis in HSCT recipients            | Gastrointestinal and peripheral edema                                       | None                                  | -                            |

**Notes:** Data from these studies.<sup>2,6,9,24,43–45</sup> \*Lack activity against HSV and VZV.

**Abbreviations:** HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella-zoster virus; HHV-6, human herpesvirus 6; EBV, Epstein-Barr virus; CNS, central nervous system.

# Latent infeksiyon

T hücre supresyonu  
İnflamasyon

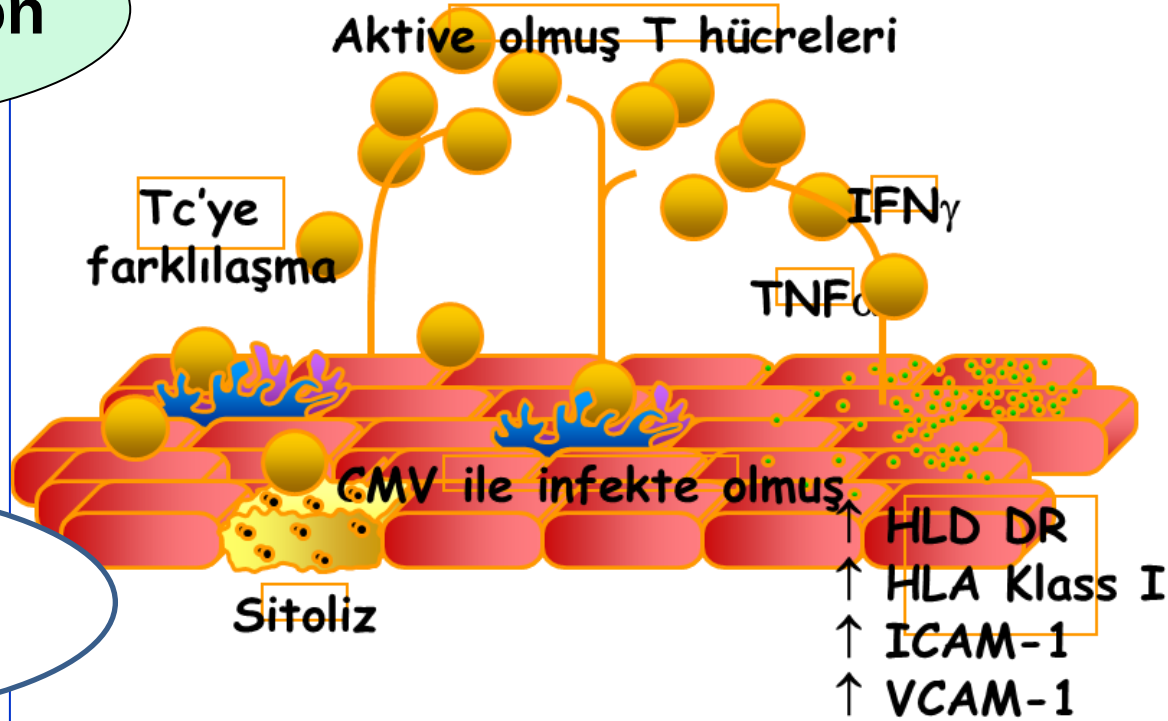
Aktivasyon( viremi)

Şiddetli viremi

Direkt etkiler

Düşük viremi;  
kronik irritasyon

İndirekt etkiler



## KHN alıcılarında CMV

- SOT'a göre daha sık ve daha mortal
  - Genel olarak %50 aktivasyon saptanmış
  - İmmünsupresyon veya HLA mismatch riski arttırıyor
  - Asemptomatik viral saçılımdan son organ hastalığına kadar geniş bir dağılım
    - Hastalık tablosu nakil sonrası 40-60.günlerde
      - GİS tutulumu daha fazla
      - Pnömoni ilişkili ölüm halihazırda %50