

CMV ne kadar biliyoruz?

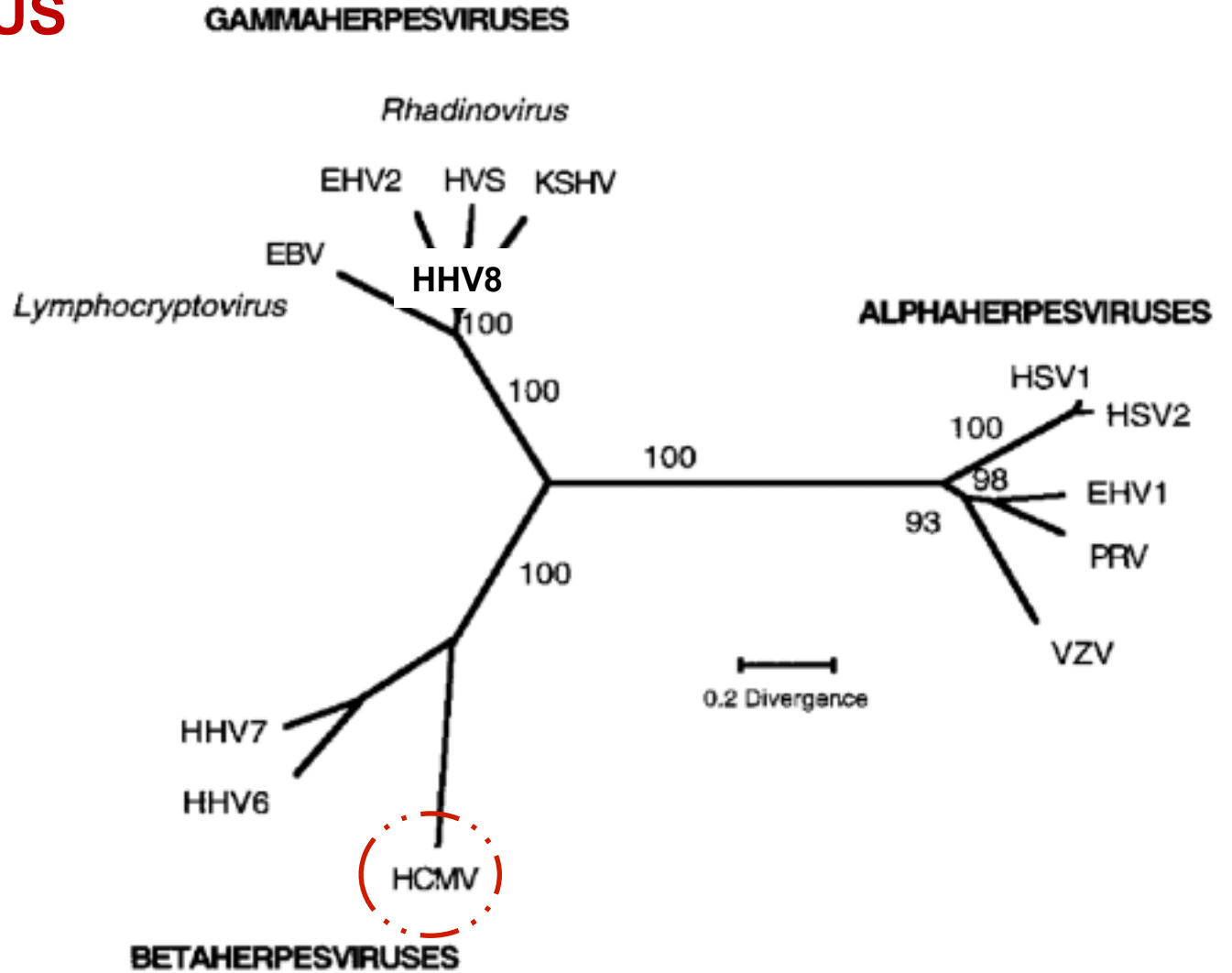
Hande Arslan

Başkent ÜTF

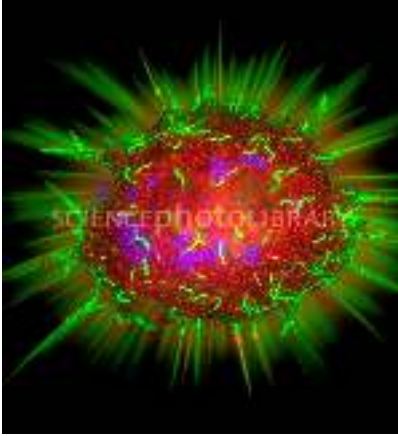
Enfeksiyon Hastalıkları

Klinik Mikrobiyoloji AD

HERPES VİRUS AİLESİ



CMV



- Çok eski
- Evolusyoner
- Latent

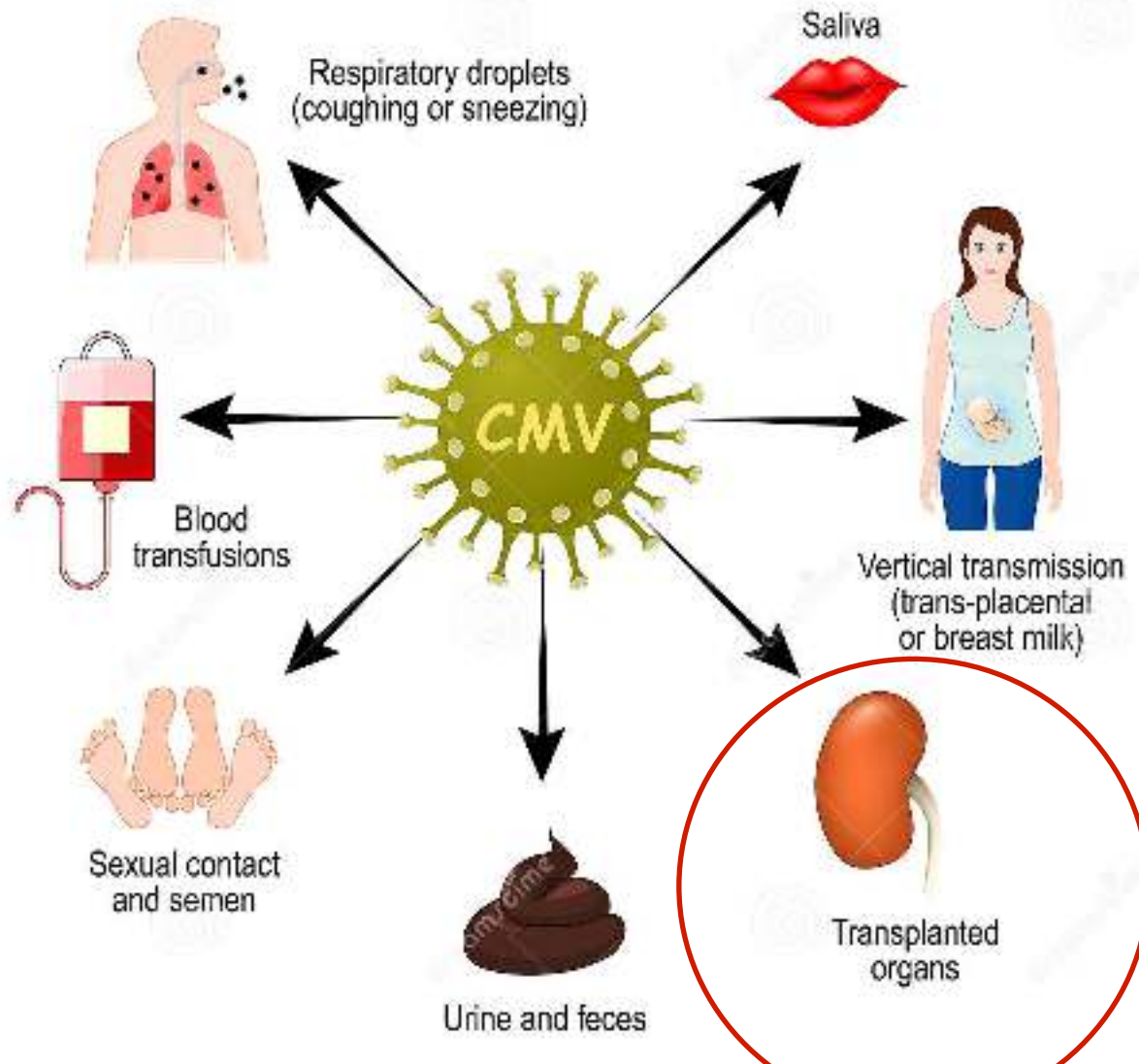
CMV konakları

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

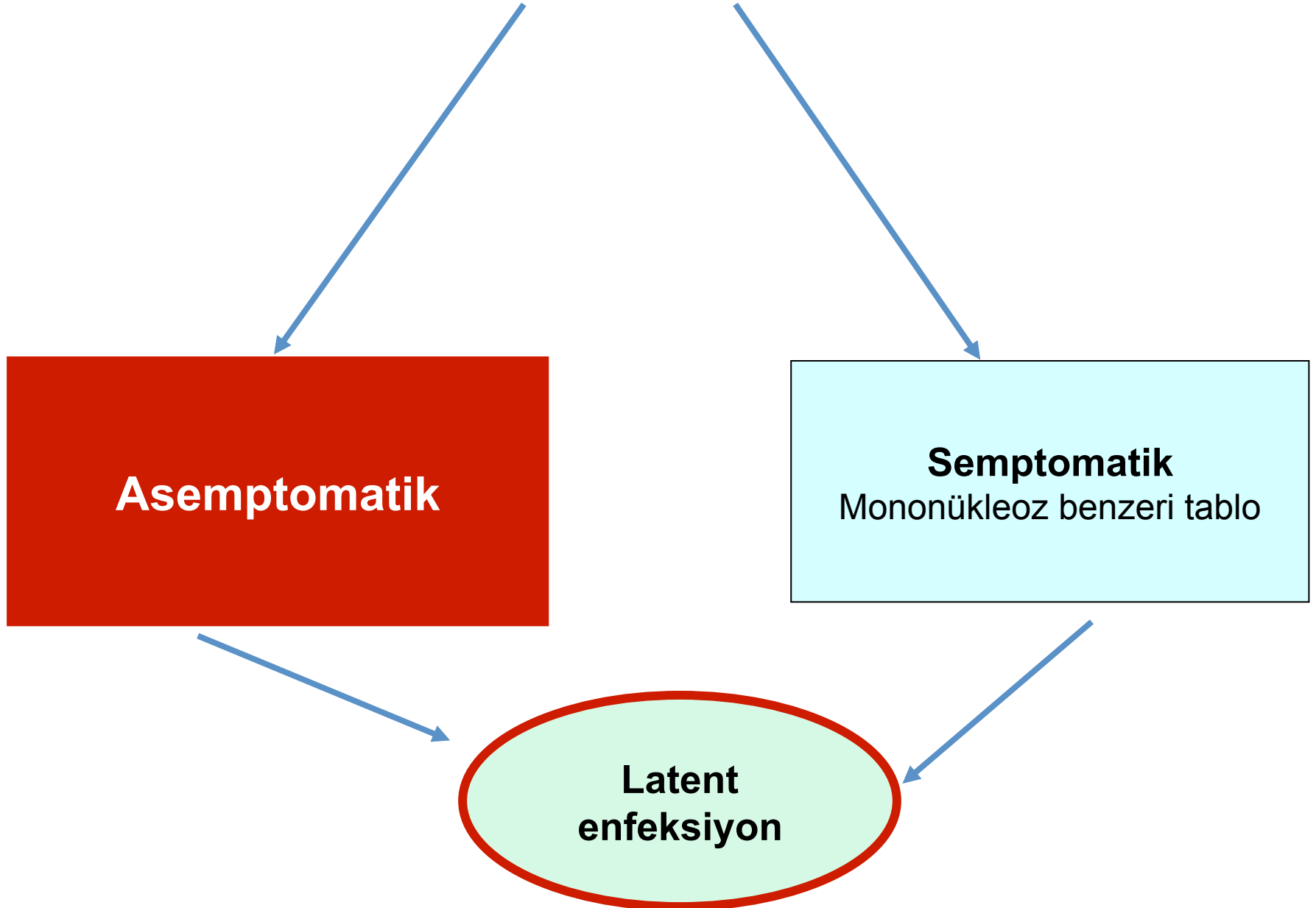
HCMV

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

Cytomegalovirus (transmission)

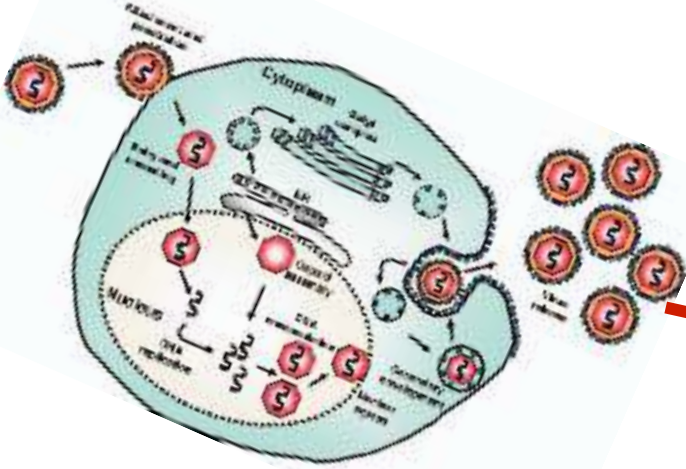


Primer CMV enfeksiyonu



CMV Konak ilişkisi

Primer CMV enfeksiyonu



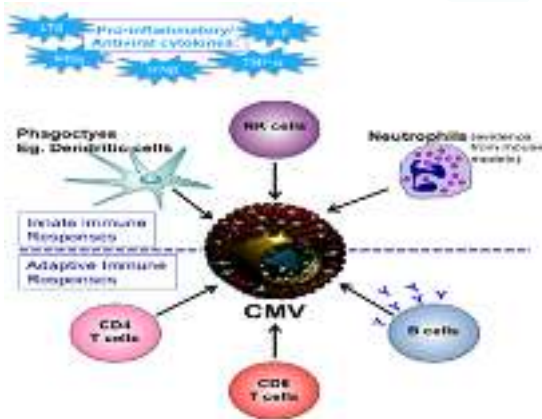
Mononükleer hücreler (CD34)

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.



Virus aktivasyonu

Organ tutulumu

Kemikiliđi

Böbrek

GIS

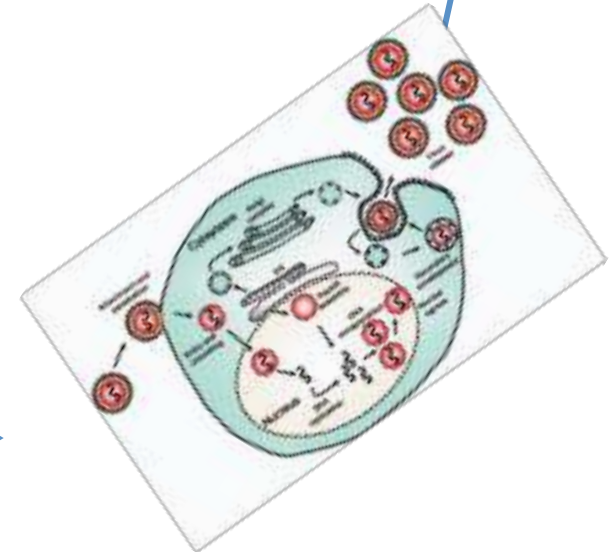
Karaciğer

Akciğer

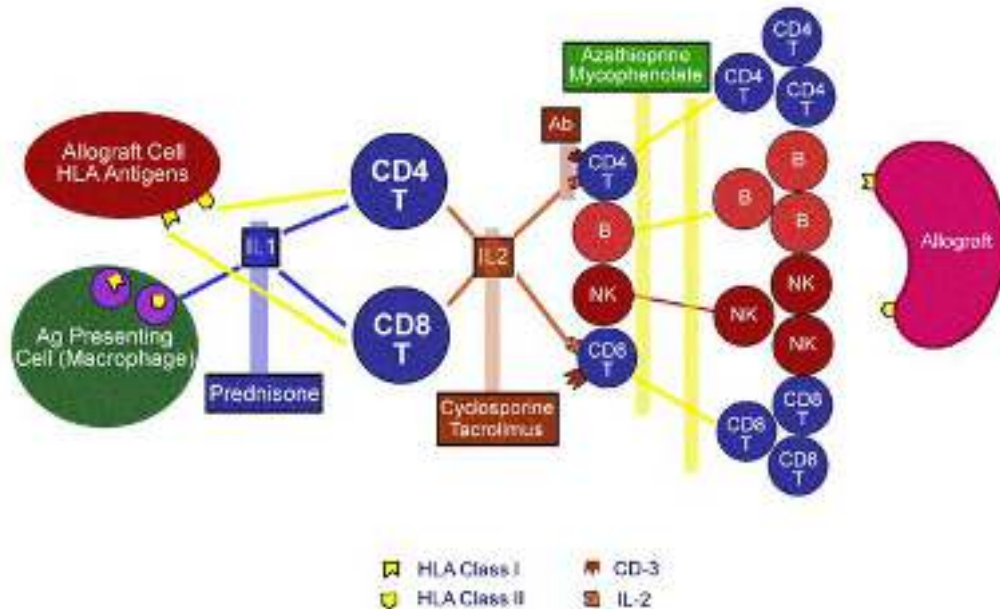
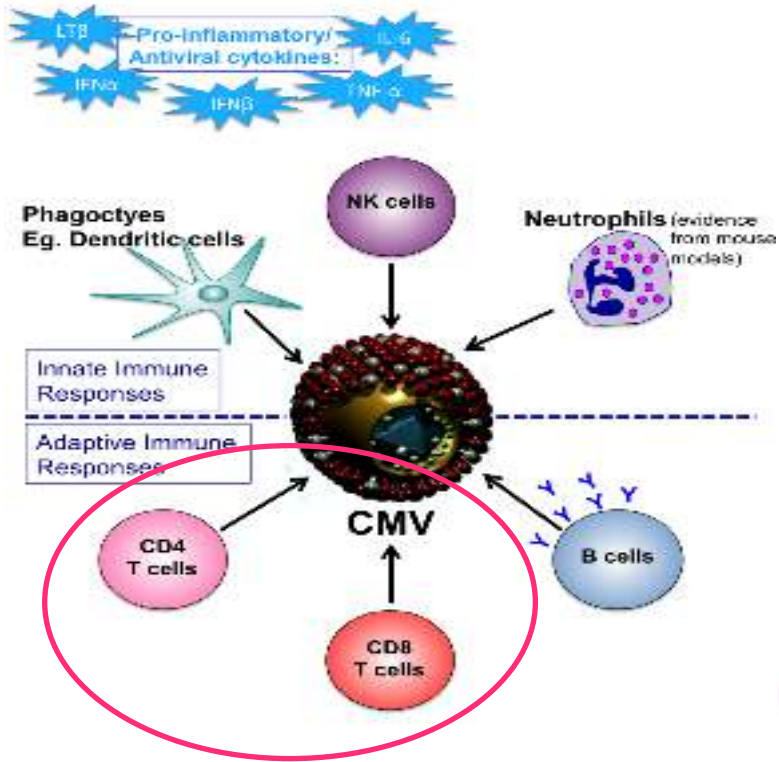
Beyin

Göz

İndirekt etkiler



CMV aktivasyonu kimlerde görülür?



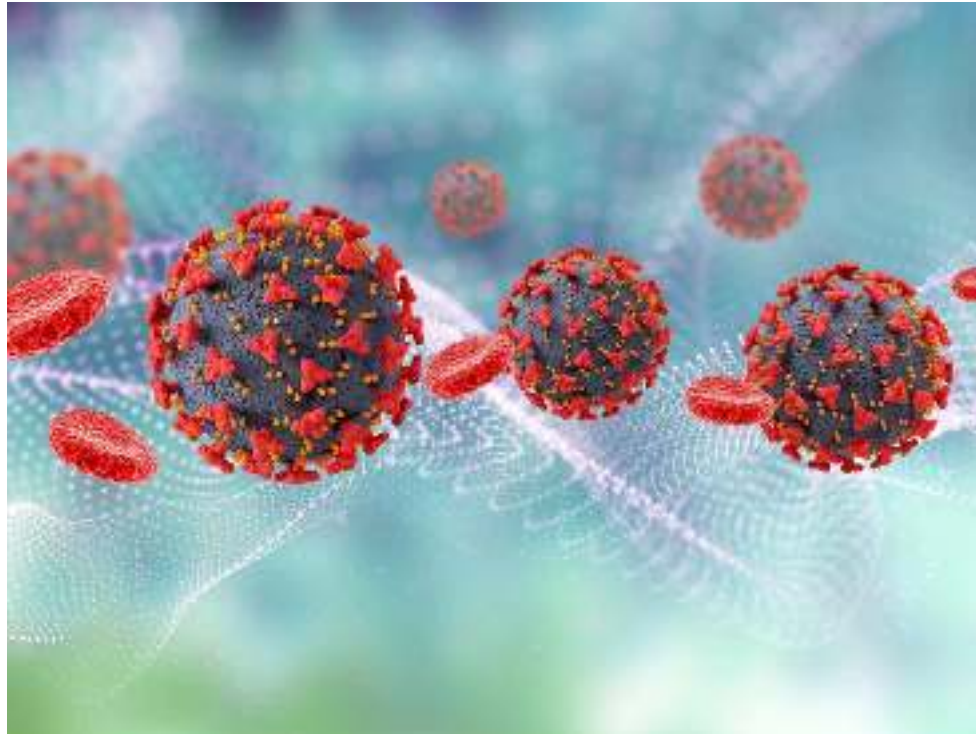
CMV aktivasyonu kimlerde görülür?

- Solid Organ Nakli Hastaları
- Kök Hücre Nakli hastaları
- AIDS hastaları

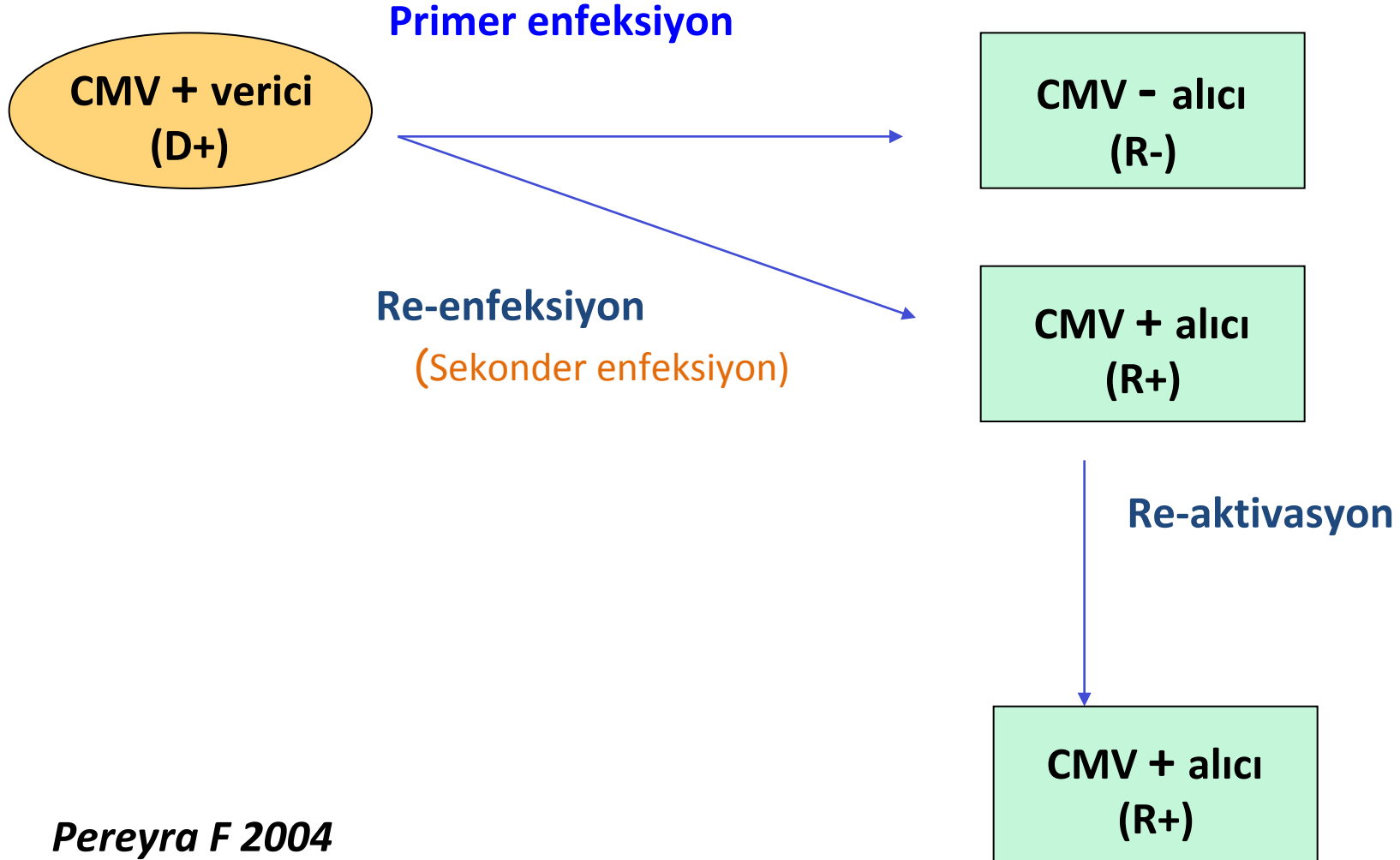
- Onkolojik maligniteler
- Septik şok hastaları/ Yanık hastaları
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Otoimmün hastalıklar

- İmmünoşenesens

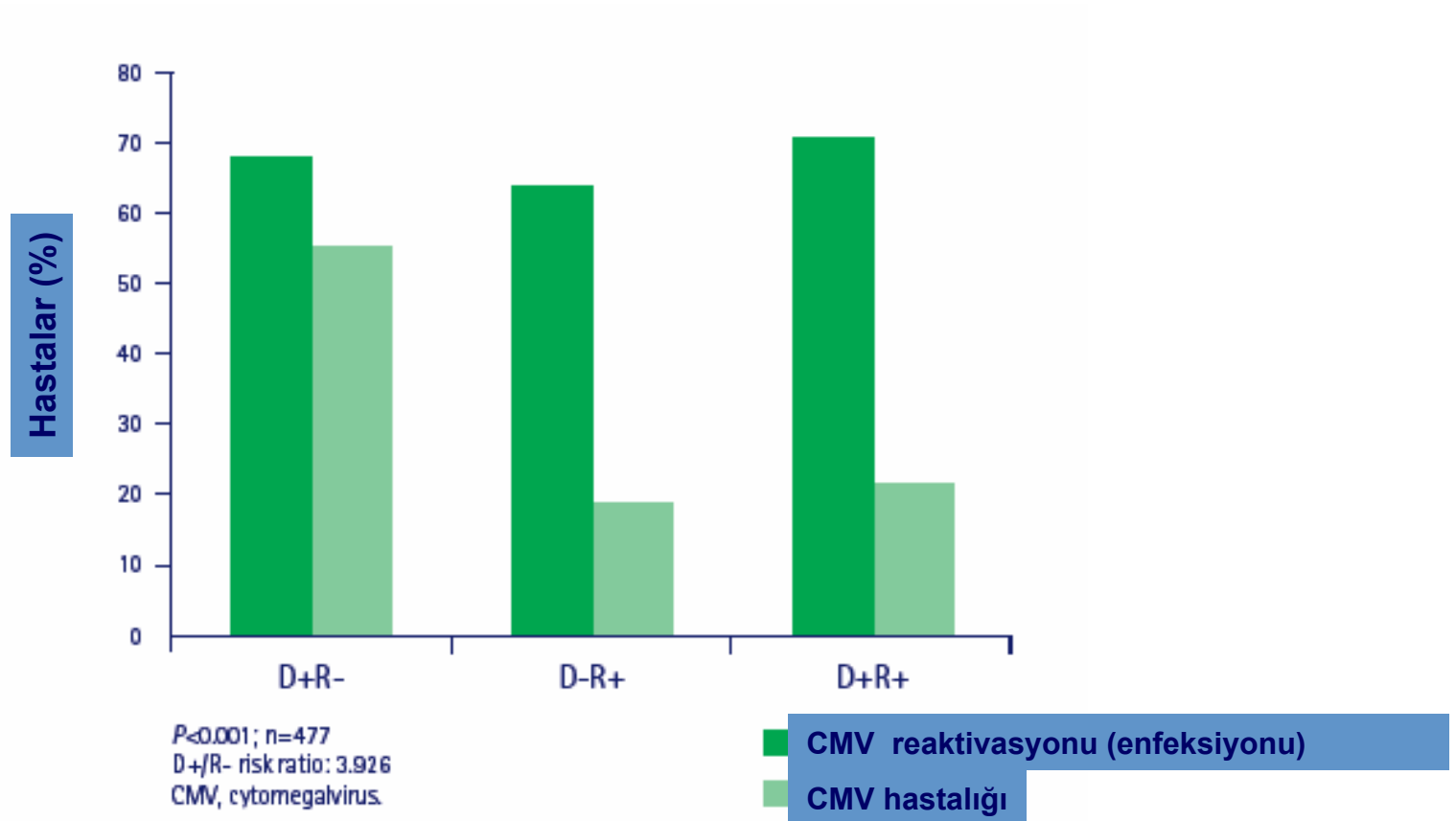
Nakil hastalarında CMV enfeksiyonu sık mıdır?



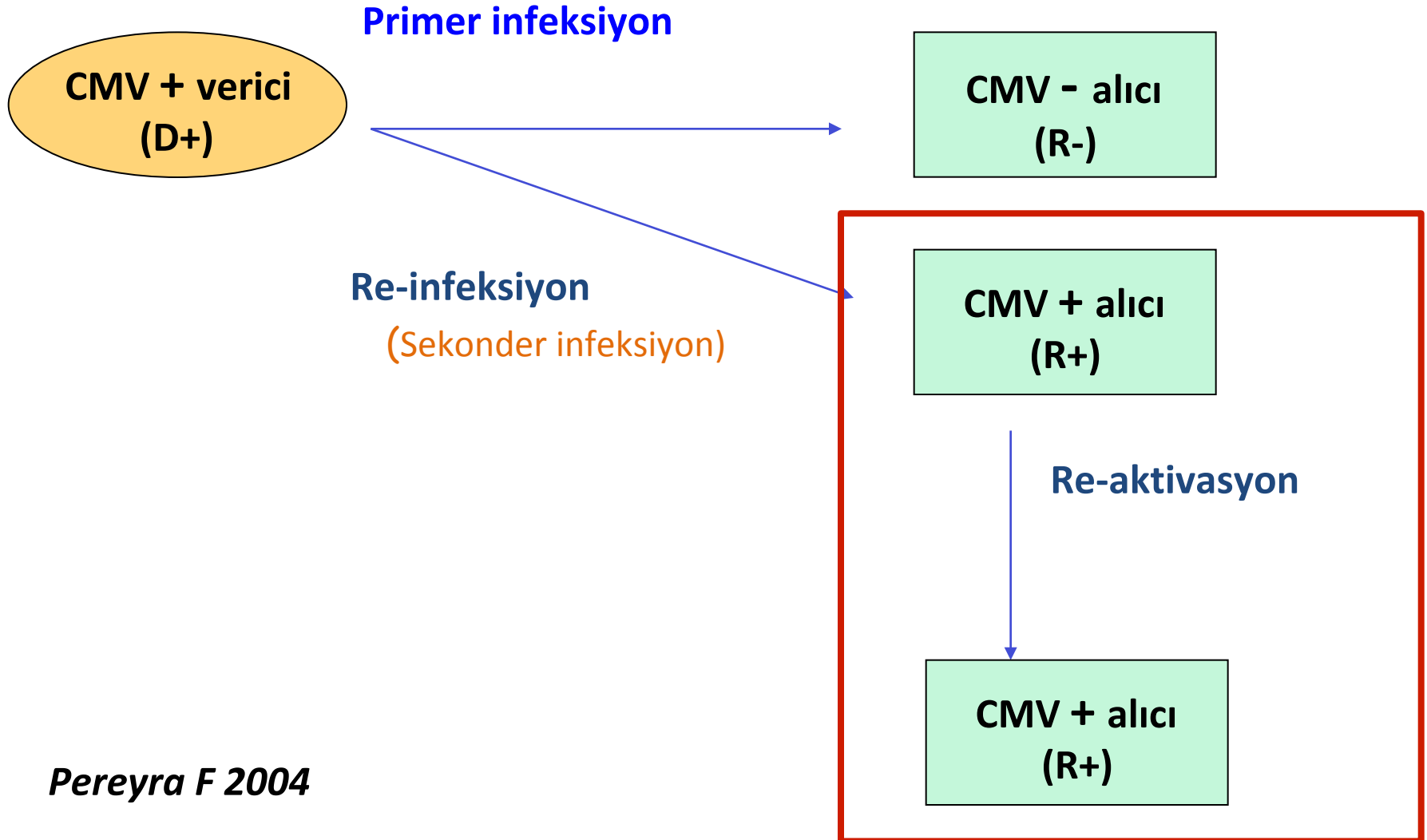
SOT alıcılarında CMV Enfeksiyonları



Renal TX alıcılarında reaktivasyon/ hastalık riski

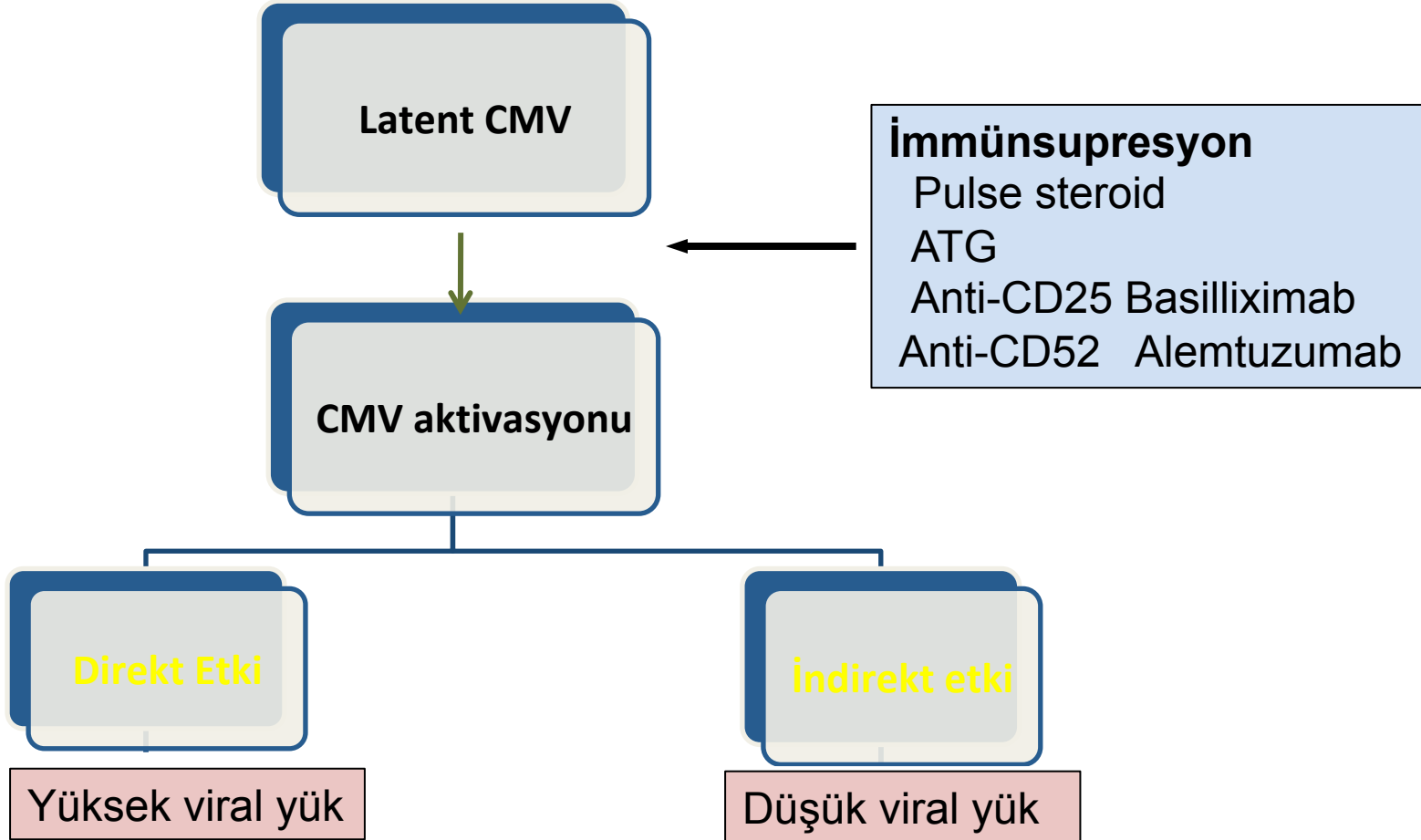


SOT alıcılarında CMV İnfeksiyonları

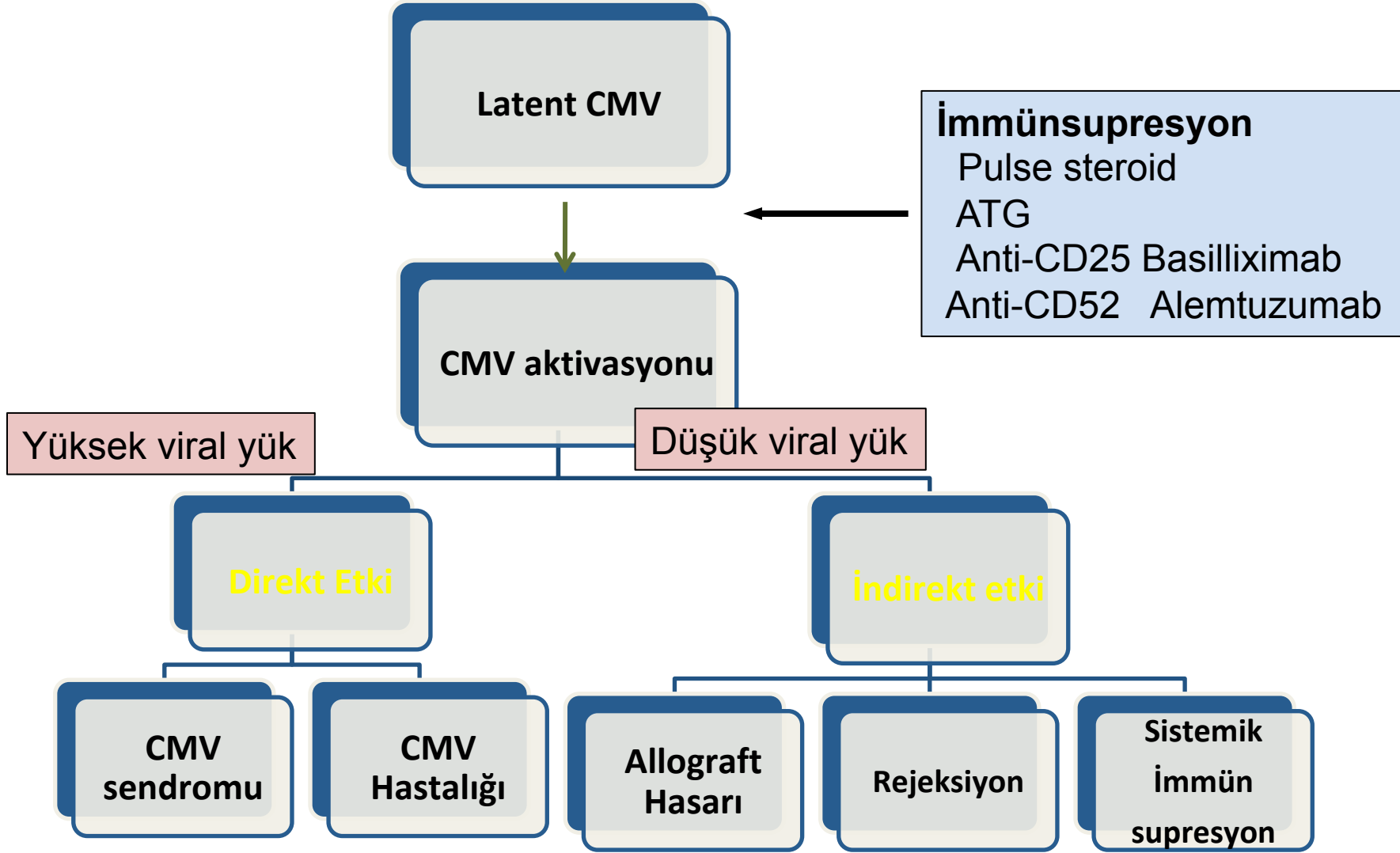


CMV aktivasyonu nasıl sonuçlanır?

SOT alıcılarında CMV

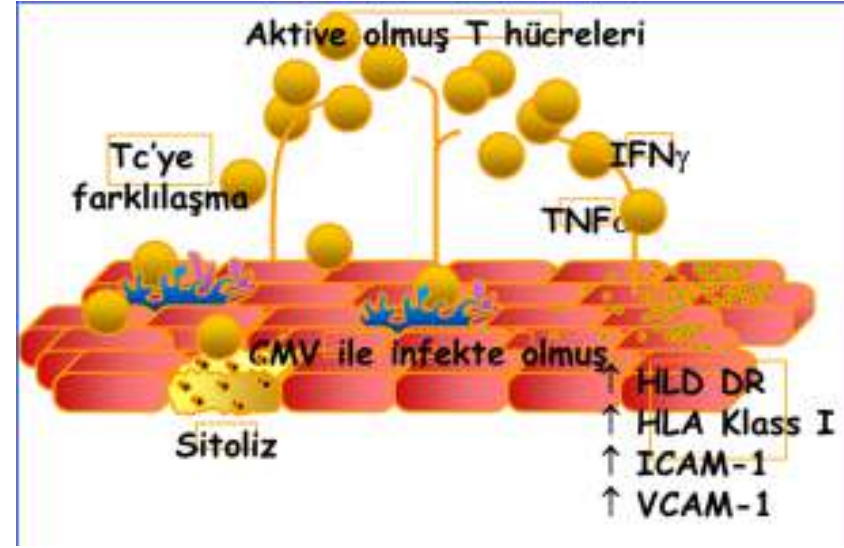


SOT alıcılarında CMV



İndirekt etkiler;

- Nakil organ hasarı
 - Böbrek fonksiyonlarında bozulma
 - Safra yollarında erime
 - Ateroskleroz
 - Bronşiolitis obliterans
- Nakil organ rejeksiyonu
- İmmünmodülasyona bağlı fırsatçı koinfeksiyonlar (fırsatçı mantarlar; Aspergillus,PCP,
- Viral enfeksiyonların şiddetli formları; HCV aktivasyonu, İnfluenza vb.



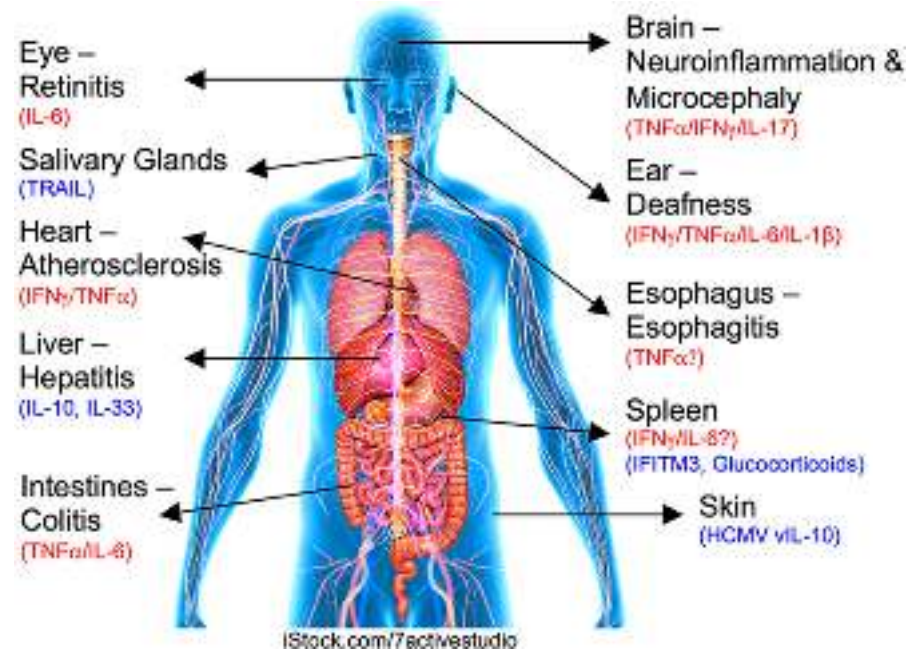
Direkt etkiler

- **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 nütropeni
 - Trombositopeni
 - AST/ALT yüksekliği

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

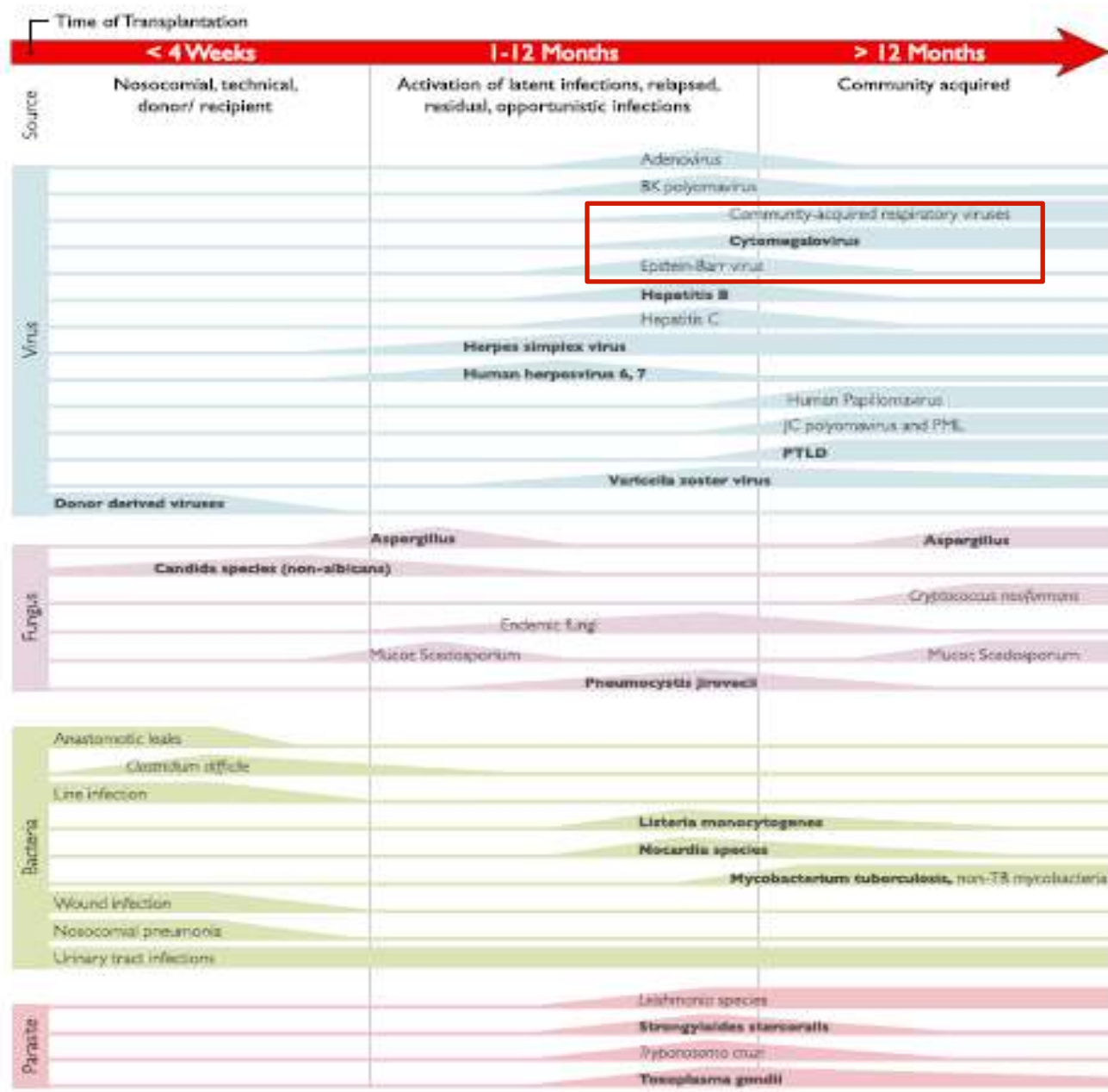
- CMV enfeksiyonu + organ tutulumu

- 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; 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 preemtif tedavi veya hastalık tanısında belirlenmiş viral yük eşik değeri yok
 - **Preemtif 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 değeri > 5000 kopya/ml %87 özgül, %86 duyarlı
 - » eşik değeri > 20.000 kopya/ml %100 özgül
- Düşük viral yük ve organ bulgularının varlığı ??

Humar A. 1999

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

Diğer vücut sıvılarında CMV PCR BAL

Clinical significance of quantitative cytomegalovirus detection in bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant recipients

E. Schilackowski, T. Fasbender, G. Wawrocz, T. Witko, A. Rencich, T. Ganczarek, A. Hala, J. Gottlieb. Clinical significance of quantitative cytomegalovirus detection in bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 40-48. All rights reserved

Abstract: Objective: Cytomegalovirus (CMV) is an important pathogen after lung transplant (LTx) and may be associated with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). We assessed the outcome of LTx patients with CMV DNA-positive bronchoalveolar lavage (BAL) during surveillance.

Methods: A single-center retrospective study was performed. Outpatients transplanted between September 2007 and February 2010, who had undergone at least 3 BALs, were included. CMV DNA load in BAL was assessed by polymerase chain reaction (PCR). Monitoring of peripheral blood antigenemia was performed simultaneously.

Results: In total, 103 LTx patients underwent 1118 BALs. During median follow-up of 439 days (interquartile range, 456-1106), 53 (51%) patients exhibited at least 1 positive CMV PCR in BAL. The incidence of positive CMV PCR varied post transplantation, with 8%, 30%, and 23% of BALs testing positive at <6 months, 6-24 months, and ≥24 months, respectively. Neither CMV BAL positivity, positive CMV antigenemia, nor fluid positivity were significantly associated with BOS-free survival during follow-up. Patients with CMV-positive BAL more frequently developed CMV antigenemia in the first year (45% vs. 5%, respectively; $\log\text{-rank } P < 0.001$).

Conclusion: Detection of CMV-positive BAL after the sixth month appears common, but did not correlate with BOS-free survival after LTx in this study. An increased risk of developing blood antigenemia was observed in patients with positive CMV PCR in BAL, warranting close follow-up.

E. Schilackowski¹, T. Fasbender¹, G. Wawrocz¹, T. Witko¹, A. Rencich², T. Ganczarek², A. Hala¹, J. Gottlieb¹

¹Department of Respiratory Medicine, Hasek Medical School, Warsaw, Poland; ²Department of Cardiology, Transplant and Vascular Surgery, Hasek Medical School, Warsaw, Poland; ³Section of Wasting, Hasek Medical School, Warsaw, Poland

Key words: lung transplantation; bronchoalveolar lavage; cytomegalovirus; bronchiolitis obliterans

Correspondence to: E. Schilackowski, Department of Respiratory Medicine, Hasek Medical School, ul. Koszykowa 42a, 00-620 Warsaw, Poland. Tel: 00 22 628 1900; Fax: 00 22 628 1901; Email: edyta.schilackowski@hasek.com.pl

Received 23 August 2011; revised 23 April 2012; accepted 20 April 2012; published online 16 June 2012

ISSN 1093-3496/13/1504-0040
© 2012 Blackwell Publishing Ltd

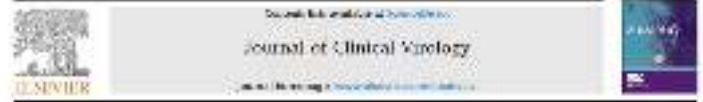
Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid of immunocompromized patients with CMV pneumonia

E. Erenç¹, I. Akman², G. Genc², I. Ekinlik², I. Jozak D. Toprak¹, A. Arslanlar³, D. Ural⁴, M. H. D. Ural⁴, F. Kaya⁵, E. K. Kaya⁵

Objective: Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of immunocompromized patients with CMV pneumonia. Methods: BALF samples were collected from 10 immunocompromized patients with CMV pneumonia. CMV DNA load was measured by quantitative PCR. Results: CMV DNA load was significantly higher in BALF of immunocompromized patients with CMV pneumonia compared to healthy controls. Conclusion: CMV DNA load in BALF is a useful marker for monitoring and assessing the severity of CMV pneumonia in immunocompromized patients.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) pneumonia is a common opportunistic infection in immunocompromized patients. The aim of this study was to evaluate the clinical significance of CMV DNA load in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of immunocompromized patients with CMV pneumonia. Ten immunocompromized patients with CMV pneumonia were included in the study. BALF samples were collected from these patients and CMV DNA load was measured by quantitative PCR. The results showed that CMV DNA load in BALF was significantly higher in immunocompromized patients with CMV pneumonia compared to healthy controls. This study suggests that CMV DNA load in BALF is a useful marker for monitoring and assessing the severity of CMV pneumonia in immunocompromized patients.



A Prospective Study of Plasma and Bronchoalveolar Lavage Fluid CMV DNA Load Quantification for the Diagnostic and Therapeutic of CMV Pneumonia in Immune-compromized Hosts

Çağrı Şahinbaşar¹, Taşkın Kayaşar², Deniz Tokdemir³, Ayşe Gültekin⁴, Serkan Çelebi⁵, Mustafa Örsen⁶, İbrahim Çelebi⁷

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey; ²Department of Infectious Diseases, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey; ³Department of Infectious Diseases, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey; ⁴Department of Infectious Diseases, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey; ⁵Department of Infectious Diseases, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey; ⁶Department of Infectious Diseases, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey; ⁷Department of Infectious Diseases, İstanbul Kültür University, İstanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords: CMV DNA; quantitative PCR; immunocompromized; bronchoalveolar lavage fluid; plasma; CMV DNA load

ABSTRACT

Objective: To evaluate the diagnostic and therapeutic significance of CMV DNA load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of immunocompromized patients with CMV pneumonia. Methods: A prospective study of 20 immunocompromized patients with CMV pneumonia was conducted. Plasma and BALF samples were collected from these patients and CMV DNA load was measured by quantitative PCR. Results: CMV DNA load in plasma and BALF was significantly higher in immunocompromized patients with CMV pneumonia compared to healthy controls. Conclusion: CMV DNA load in plasma and BALF is a useful marker for monitoring and assessing the severity of CMV pneumonia in immunocompromized patients.

© 2012 Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Clinical Virology*, 15, 40-48

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.
- BAL CMV negatifliği NPV%100



Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials

Per Qvarnäs,^{1,2} Michael Doebck,^{3,4} Hans H. Hirsch,^{5,6} Filip Jonsson,⁷ Jens Lewné,⁸ Garrett Nichols,⁹ Andreas Pilik,¹⁰ Raymond S. Hershfield,¹¹ Veronica Miller,¹² and Paul D. Gillin¹³, for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum¹⁴

¹Department of Clinical Chemistry, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ²Department of Infectious Diseases, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ³Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁴Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁵Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁶Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁸Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁹Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹⁰Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹¹Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹²Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹³Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹⁴Department of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Downloaded from <http://cid.aphupublications.org/>

Probable CMV pneumonia is defined as the detection of CMV by viral isolation, rapid culture of BAL fluid, or the quantitation of CMV DNA in BAL fluid combined with clinical symptoms and/or signs of pneumonia. A definite cut-off for CMV DNA load cannot be established at the present time. The cut-off is likely to vary between different patients and according to how the BAL procedure and processing are performed and the assay used for CMV DNA quantitation. Furthermore, CMV DNA levels may vary considerably between patients with varying degrees of severity of CMV pneumonia, which may impact the predictive values of any cut-off. It should be recognized that CMV shedding in the lower respiratory tract does occur and therefore a low CMV DNA load might well represent asymptomatic infection [7]. The likelihood for CMV

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 tanılı 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 (<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

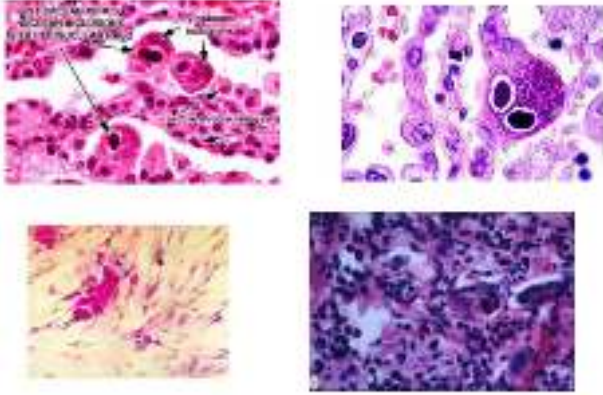
Table 4 CMV immunologic monitoring platforms and indications after transplantation [74, 75, 147–150]

	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-γ 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-γ 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- γ* interferon- γ

Histopatoloji

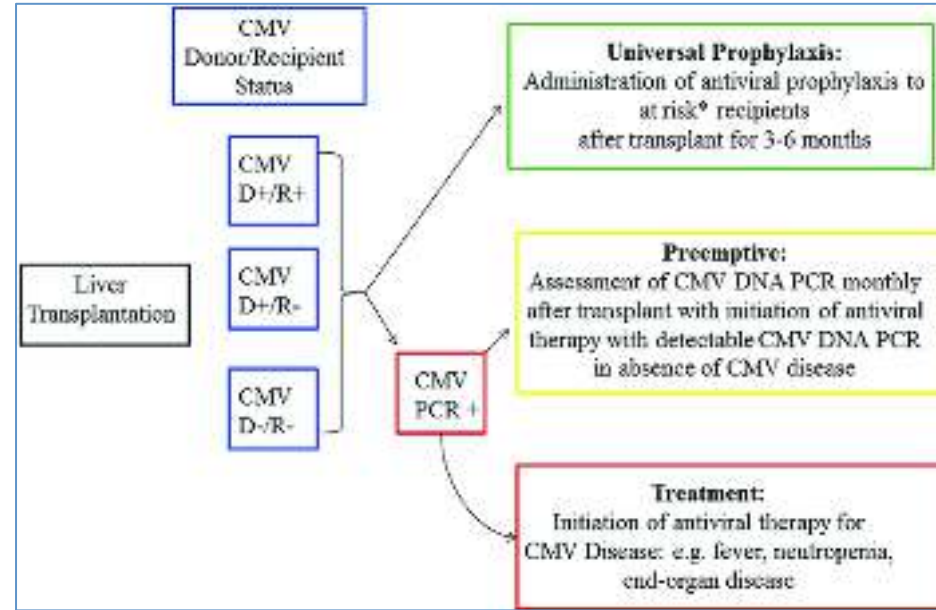
Diagnóstico



- 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
infeksiyon

Aktif
İnfeksiyon

Hastalık

Viremi

Semptomlar



Proflaksi

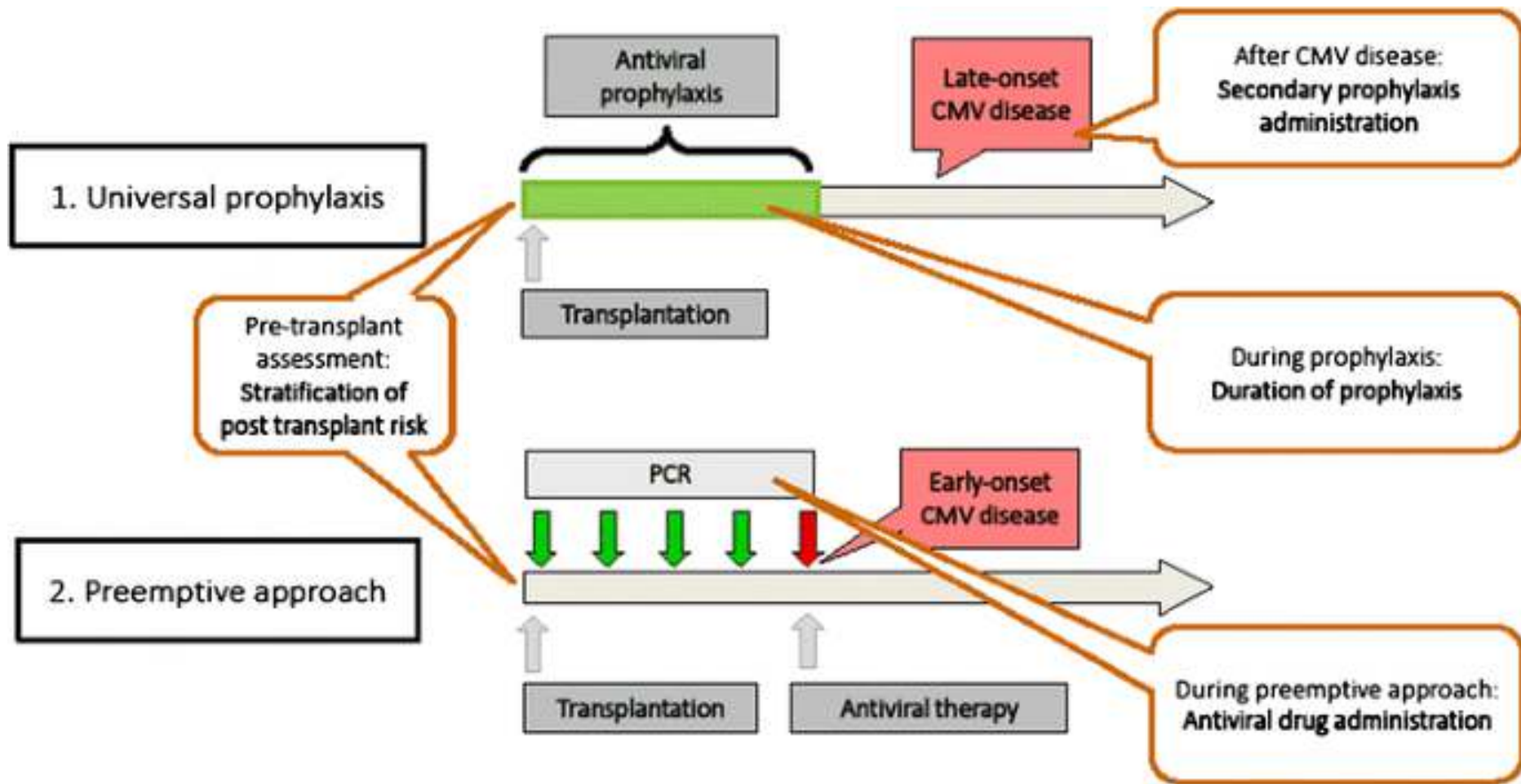
Preemptiv

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



Fig. 1. Mechanism of action of anti-cytomegalovirus antivirals: GCV-MP, ganciclovir monophosphate; GCV-DP, ganciclovir diphosphate; GCV-MP, ganciclovir monophosphate; GCV-DP, ganciclovir diphosphate; FOS, foscarnet; LETM, letermovir; MARI, maribavir.

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

- **CMV tedavisinde kullanılabilecek antiviraller:**
 - İlk sıra seçenekler:
 - Gansiklovir
 - Valgansiklovir
 - İkinci sıra seçenekler; (direnç veya refrakter hastalık)
 - Foskarnet
 - Cidofovir/brincidofovir
 - Maribavir
 - *Letermovir önerilmiyor (hızlı direnç gelişimi edeniyle)*

Table 2 Antiviral drugs for cytomegalovirus prophylaxis and treatment

	Prophylaxis	Treatment	Main side effect
Preferred drugs			
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
Alternative drugs			
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 aralıklarla 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

- Refrakter CMV hastalığı
 - Düzenli 2 haftalık tedavi sonrasında, semptomların düzelmediği veya CMV PCR düzeyinin 10 kat azalmadığı durumlar → viral direnç ihtimali
- Proflaksi sırasında CMV-DNA emi yükselmesinin görüldüğü durumlar → viral direnç ihtimali

Dirençli veya refrakter CMV enfeksiyonu

Nedenleri;

- Düşük doz antiviral profilaksi
 - Valgansiklovir kullanımı sırasında supateropötik 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
 - **UL97 mutasyonu**
 - UL 54 mutasyonu
 - UL 56 mutasyonu

Alternatif tedavi:

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

Drugs (2022) 82:335–340

<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01677-4>

ADISINSIGHT REPORT



Maribavir: First Approval

Connie Kang¹

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 (≥ 12 years of age and weighing ≥ 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**; 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**

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)

