

HKHN Alıcılarında Antiviral Profilaksi

Dr. Zeynep TÜRE YÜCE

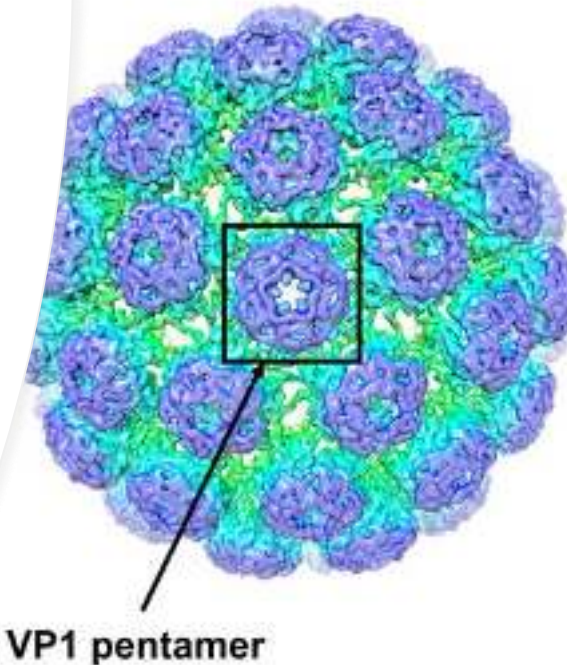
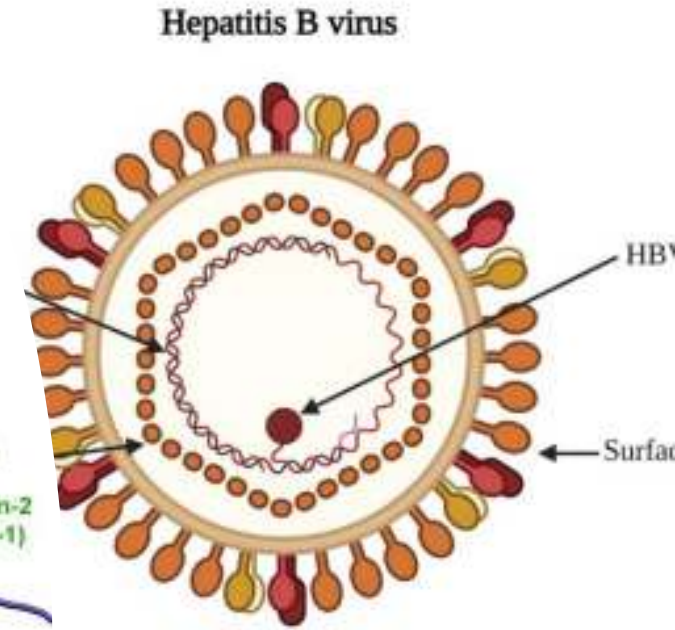
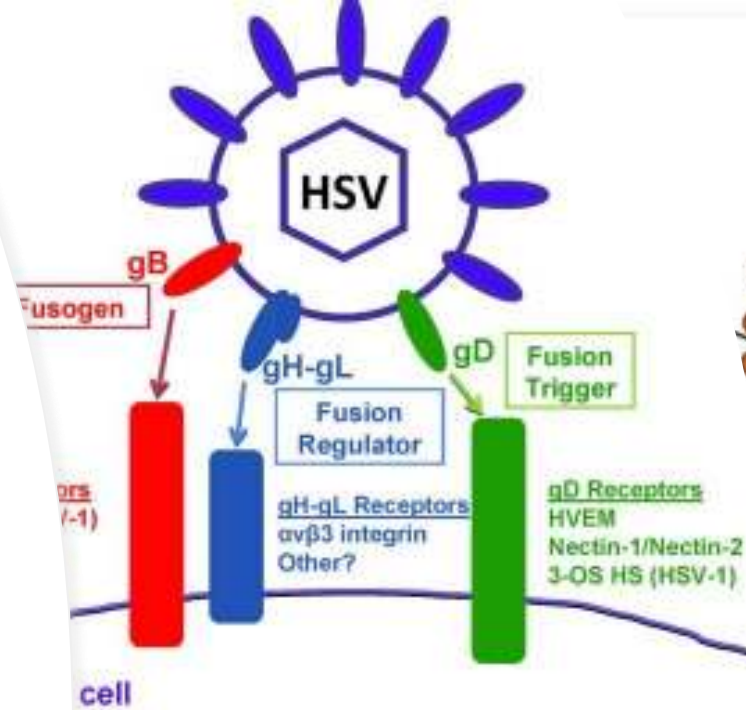
Özel Gürlife Hastanesi, Eskişehir

5 Nisan 2025

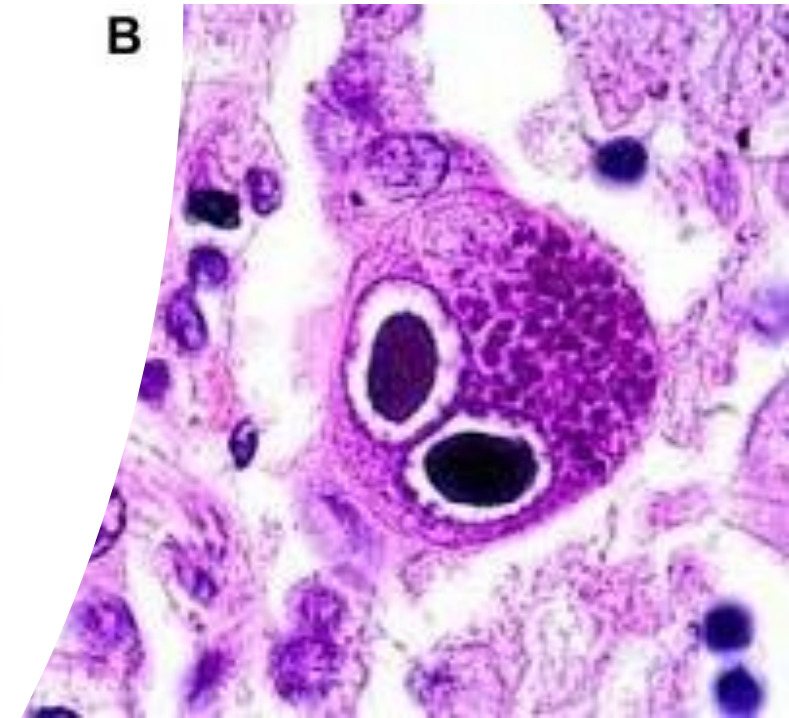


Sunum Planı

- Risk Faktörleri
- HSV
- CMV
- BK Virus
- HBV
- VZV
- İnfluenza



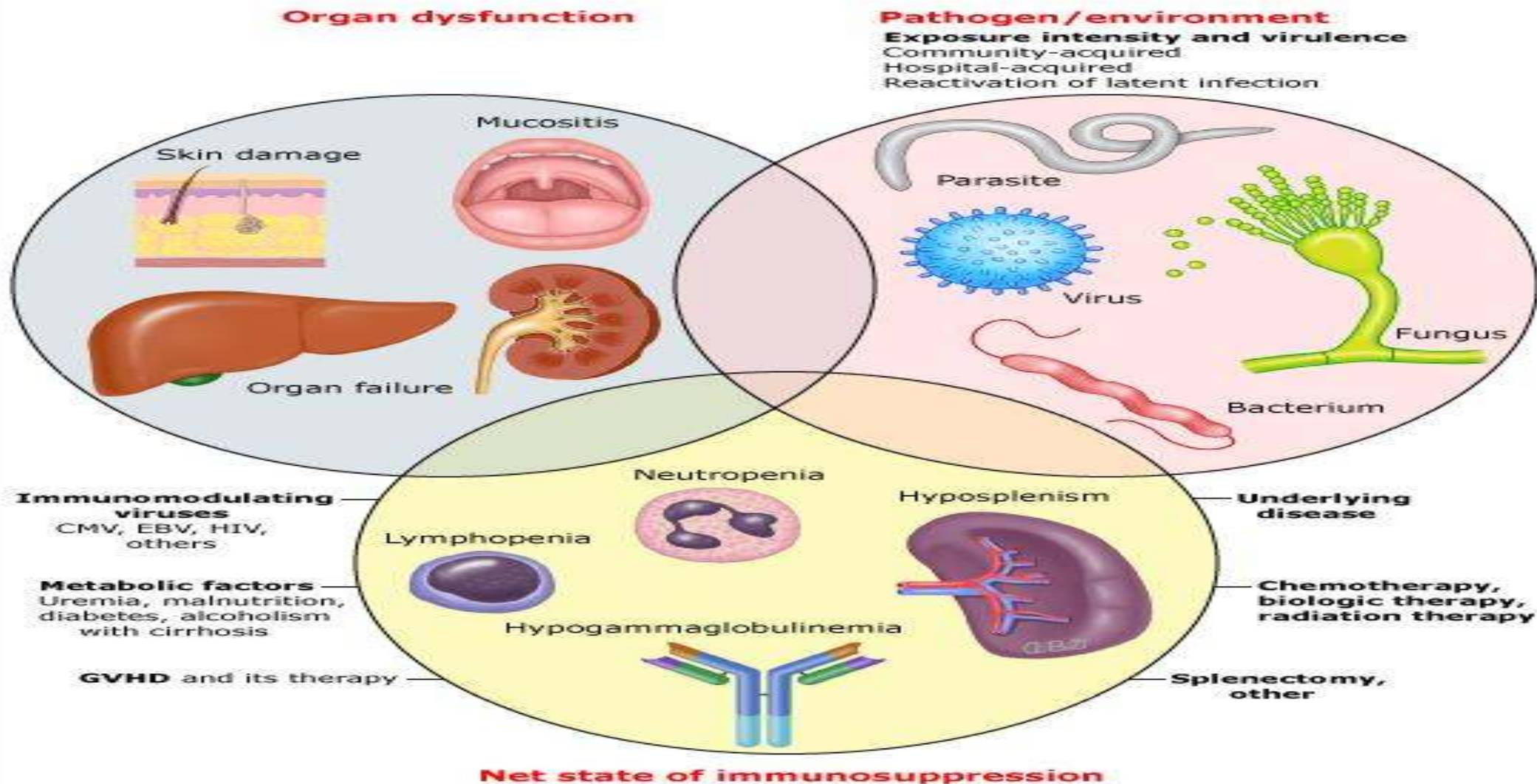
B



Giriş

- Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları **immunosüpresyonun derecesi, enfeksiyon etkenleri ile temas ve nakil sonrası süreye** bağlı olarak çeşitli enfeksiyonlar ile karşı karşıyadır
- Kemik iliği, periferel kan ürünü, kord kanı gibi komponentleri olması nedeniyle genel olarak HKHN olarak isimlendirilir

Risk of infection following hematopoietic cell transplantation

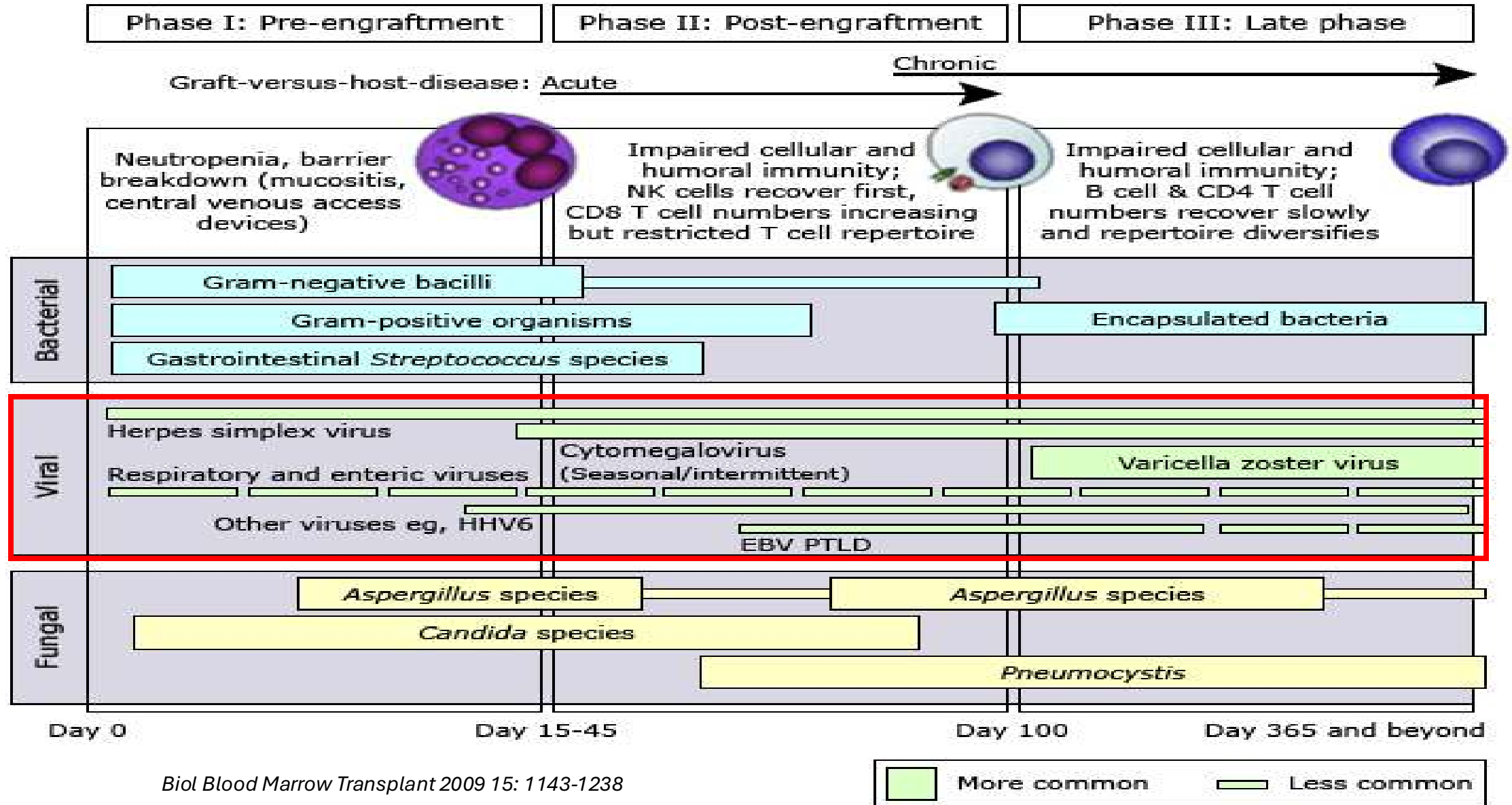


CMV: cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; HIV: human immunodeficiency virus; GVHD: graft-versus-host disease.

Risk Faktörleri

Hastaya Ait	Nakil İlişkili	İmmünogenetik
İleri yaş	Miyeloablatif rejimler	Nakil alıcısında mannose-binding lectin mutasyonları
Ko-morbidite indeksi yüksek olması	HLA uyumsuz nakil	D/R 'de toll-like receptor 4, soluble pattern recognition receptor, long pentraxin 3, dectin-1 reseptör mutasyonu
Nakil öncesi yoğun KT	GVHD varlığı	
Nakil öncesi HSCT	T cell deplezyon	
Nakil öncesi hastanın ya da donörün geçirdiği enfeksiyonlar	İmmunosüpresif tedaviler	
Nakil öncesi CMV,HSV,VZV, EBV pozitifliği		
Demir yükü		

Phases of opportunistic infections among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients



ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS BASED ON OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER
 See Antibacterial Agents (FEV-A) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions

Overall Infection Risk in Patients with Cancer ^a	Disease/Therapy Examples	Antimicrobial Prophylaxis
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Standard chemotherapy regimens for most solid tumors • Anticipated neutropenia* <7 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial - None • Fungal - None • Viral - None unless prior HSV episode
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous HCT • Lymphoma^c • Multiple myeloma^c • CLL^c • Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladribine) • Anticipated neutropenia* 7–10 days • CAR T-cell therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia^d • Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia and for anticipated mucositis (INF-2); consider PJP prophylaxis (NF-6) • Viral - During neutropenia and longer depending on risk (INF-3, INF-4, INF-5) • See Immune and Targeted Treatments (INF-A 11 of 13)
High ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic HCT including cord blood • Acute leukemia <ul style="list-style-type: none"> ▶ Induction ▶ Consolidation/maintenance • Alemtuzumab therapy • Moderate to severe GVHD • Anticipated neutropenia* >10 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia^d • Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia (INF-2); consider PJP prophylaxis (INF-6) • Viral - During neutropenia and longer depending on risk (INF-3, INF-4, INF-5) • Length of prophylaxis depends on immune reconstitution.

^aNeutropenia: ≤500 neutrophils/mcL or ≤1000 neutrophils/mcL and a predicted decline to ≤500/ mcL over the next 48 hours.

HKHN alıcılarında HSV profilaksisi

- Nakil öncesi HSV tip 1 ve 2 IgG taraması yapılır
- Seroloji pozitifse nakil öncesi profilaksiye başlanmalıdır (A1)
- Engrafmana kadar/ mukozit varsa mukozit çözülmünceye kadar devam edilir

HKHN alıcılarında HSV profilaksisi

Otolog

Antiviral	Doz	Başlama Zamanı	Tamamlama Zamanı
Asiklovir (oral)	2-3 x400 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Engrafman
Valasiklovir	2x500 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Engrafman
Asiklovir	3 x250 mg / 3x5mg/kg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Engrafman
Asiklovir (oral)	2-3 x800 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Engrafman +45/+180

Allojenik

Antiviral	Doz	Başlama Zamanı	Tamamlama Zamanı
Valasiklovir	500-3000/gün	Nakil KT rejimi ile birlikte	30/120/180/360 gün
Asiklovir (oral)	2-3X 200-400 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	İmmunosüpresyon sonuna kadar
Asiklovir	3 x250 mg / 3x5mg/kg	Nakil KT rejimi ile birlikte	İmmunosüpresyon sonuna kadar
Gansiklovir/Valgansiklovir	2x5mg/kg 2x900	Nakil KT rejimi ile birlikte	İmmunosüpresyon sonuna kadar

PREVENTION OF HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) AND VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) REACTIVATION OR DISEASE

See Antiviral Agents (FEV-C*) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions

For CMV prophylaxis, see INF-4. For HBV, HCV, and HIV prophylaxis, see INF-5. For general vaccine recommendations, see INF-7.

Overall Infection Risk in Patients with Cancer ^a	Disease/Therapy Examples	Minimum Duration of Antiviral Prophylaxis
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Standard chemotherapy regimens for solid tumors 	No prophylaxis unless prior HSV episode; if needed, treat during active therapy including periods of neutropenia
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous HCT • Lymphoma^b • Multiple myeloma^b • CLL^b • Purine analog therapy (eg, fludarabine) 	HSV prophylaxis ¹ <ul style="list-style-type: none"> • Consider during active therapy and possibly longer depending on degree of immunosuppression VZV prophylaxis ¹ <ul style="list-style-type: none"> • Consider for at least 6–12 months after autologous HCT
High	<ul style="list-style-type: none"> • Acute leukemia 	HSV prophylaxis during active therapy including periods of neutropenia ¹
	<ul style="list-style-type: none"> • Proteasome inhibitors 	VZV prophylaxis during active therapy including periods of neutropenia ¹
	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab therapy • Allogeneic HCT 	HSV prophylaxis ¹ <ul style="list-style-type: none"> • Minimum of 2 months after alemtuzumab and until CD4 \geq200 cells/mcL
	<ul style="list-style-type: none"> • GVHD requiring significant escalation of immunosuppression 	VZV prophylaxis ¹ <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis should be considered for at least 1 year after allogeneic HCT

Asiklovir dirençli HSV enfeksiyonu profilaksisinde foskarnet kullanılabilir

HKHN alıcılarında CMV profilaksisi



- CMV reaktivasyonu özellikle **allojenik nakil** sonrası en sık gördüğümüz enfeksiyöz komplikasyon
- CMV profilaksisinde hem profilaksi hem de preemptif tedavi yaklaşımları gündemde
- HSV den farklı olarak **antiviral direnç** daha ön planda

HKHN alıcılarında CMV profilaksisi

Nakil Öncesi Değerlendirme

- Nakil öncesi 2 kez CMV seroloji bakılmalıdır
 - Ko-morbiditenin tanı anında herhangi bir transfüzyon yapılmadan önce (A2)
 - Tanı anında bakılan CMV serolojisine ulaşamıyorsa herhangi saklanmış bir kan ürünü varsa seroloji bakılabilir
- Nakil öncesi **CMV PCR** bakılmalı

HKHN alıcılarında CMV profilaksisi

Nakil sonrası monitörizasyon

- D+R+, D-/R+ ve D+/R- nakillerde nakil sonrası tam kan ya da serumdan CMV DNA monitörizasyonu yapılmalıdır
- Özellikle düşük veya standart riskli HKHN geçiren CMV D-/R- allojenik alıcılarda daha az sıklıkta izleme düşünülebilir
- Nakil sonrası ilk 100 gün haftada bir gün viral yük ölçülmeli
- Mismatched nakil, kordon kanı veya haploidentik HKHN, steroid kullanan hastalar, devam eden GVHD ve daha önce CMV DNAemia atakları geçiren hastalarda 3 ay daha uzatılabilir

HKHN alıcılarında CMV profilaksisi

Letermovir

- CMV seropozitif yetişkin allo-HKHN alıcıları CMV primer profilaksisi olarak önerilir (A1)
- Erken reaktivasyon riskini azaltmak için allo-HKHN'den mümkün olduğunca erken başlanması önerilir (BII) ancak nakilden sonraki 28. günden geç olmamalıdır (AI)
- Profilaksi, HKHN'den sonraki en az 100 gün boyunca devam ettirilmelidir (AI)
- Bazı bireyler için, tedavi eden doktorun yargısına göre fayda riskten daha güçlüyse, nakilden sonra 200 günden daha uzun süre profilaksi düşünülebilir (CII)
- Letermovir profilaksisi uygulanırken ilaç-ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır (BII)

HKHN alıcılarında CMV profilaksisi

- Letermovir profilaksisi CMV seropozitif allo-HCT alıcıları için birincil profilaksi olarak kullanılmıyorsa:
 - CMV'nin izlenmesi (AI)
 - Profilaktik valasiklovir kullanılabilir (CI)
 - Valgansiklovir, gansiklovir, veya foskarnetin profilaksi olarak kullanımı genellikle önerilmez(DII)
- Letermovir blipsi (plazma veya tam kan örneklerinde tek test düşük seviye DNA pozitifliği, özellikle letermovir profilaksisi sırasında erken dönemde ortaya çıkar) **yaygındır** ve artmış viral yük gösteren tekrarlayan pozitif örnekler olmadığı sürece letermovir profilaksisinin kesilmesi önerilmez (BII)

HKHN alıcılarında CMV profilaksisi

First line preemptif tedavi

- CMV nükleik asidinin (veya antijeninin) tespitine dayalı önleyici antiviral tedavi, CMV hastalığının önlenmesinde etkilidir **(AI)**
- IV gansiklovir veya foskarnet kullanılabilir **(AI)**
- Valgansiklovir, IV gansiklovir veya foskarnet yerine kullanılabilir (şiddetli GIS GVHD'li hastalar hariç) **(AII)**
- Maribavir, valgansiklovir **(BI)** veya foskarnet **(BII)** ile tedavi için uygun olmayan nütropeni veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda düşünülebilir

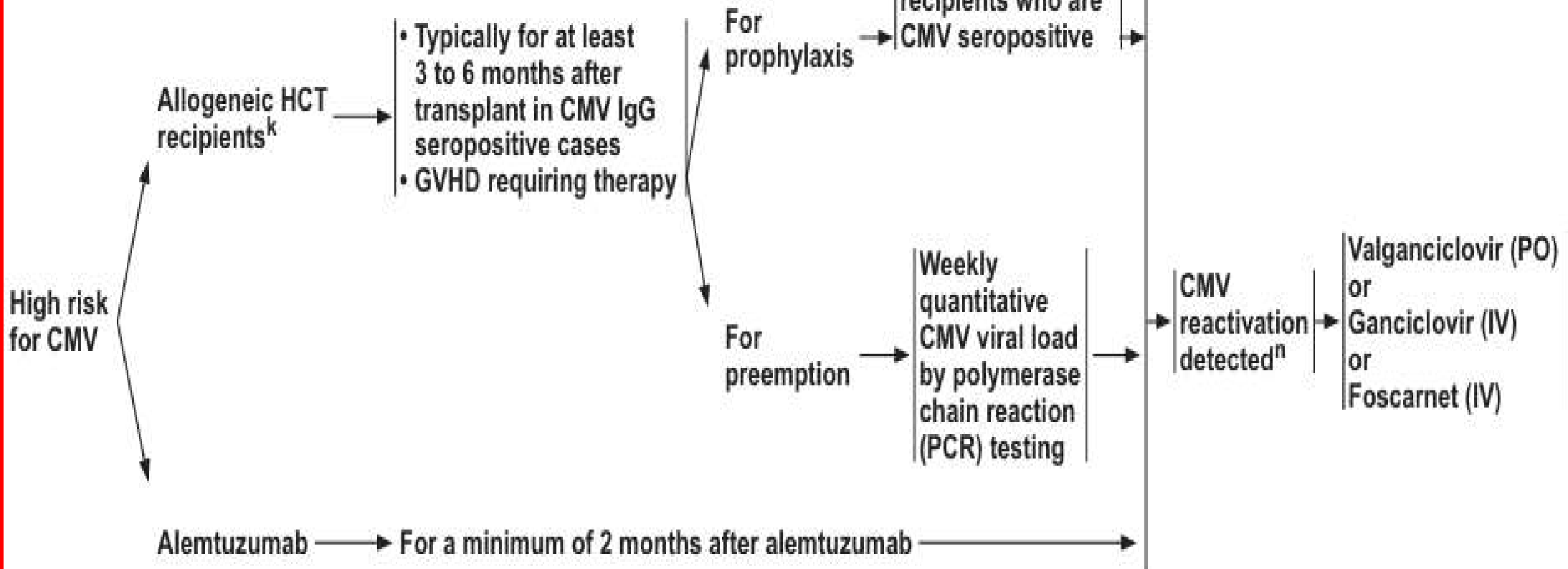
PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) REACTIVATION OR DISEASE

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER^a

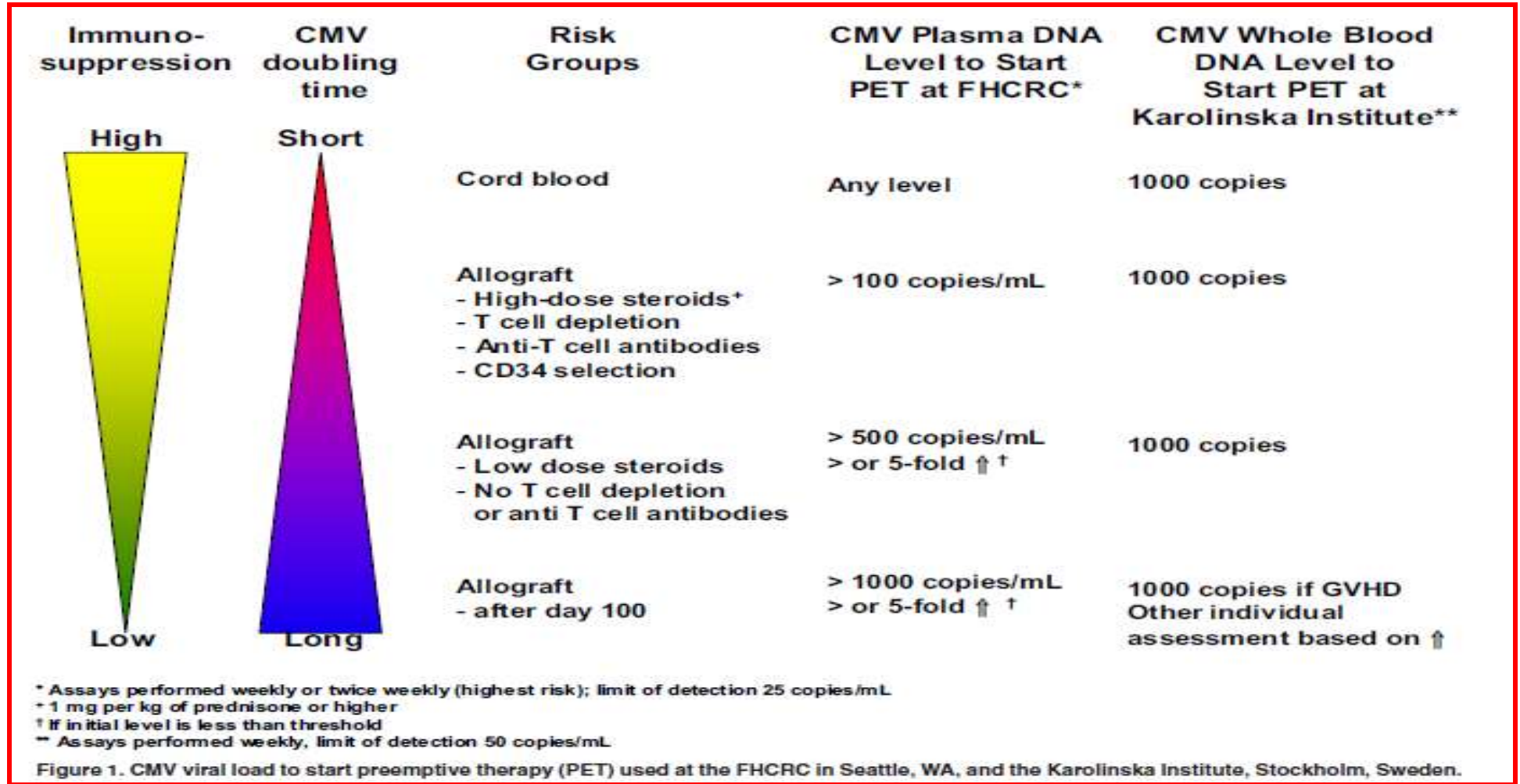
DISEASE/THERAPY SURVEILLANCE PERIOD^l
EXAMPLES

Consider letermovir^m as primary prophylaxis for allogeneic HCT recipients who are CMV seropositive

PREEMPTIVE THERAPY^{o,p,q,r}

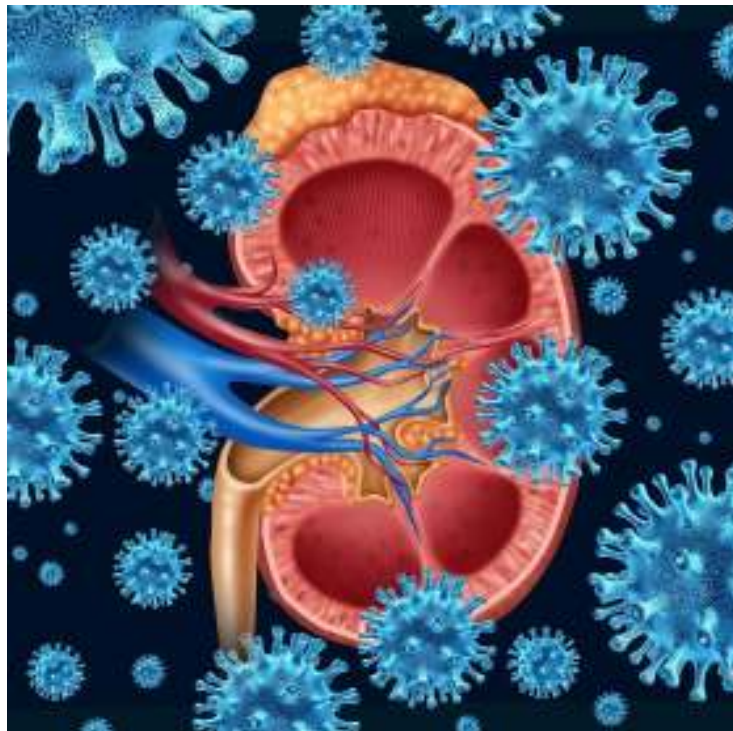


PREEMPTIF TEDAVI NE ZAMAN?



Michael Boeckh, Per Ljungman. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*, 4 June 2009 ;113, 23

HKHN alıcılarında BK virus profilaksisi



J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 12–21
doi:10.1093/jac/dkx324 Advance Access publication 8 September 2017

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

**ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK
polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic
stem cell transplant recipients**

HKHN alıcılarında BK virus profilaksisi

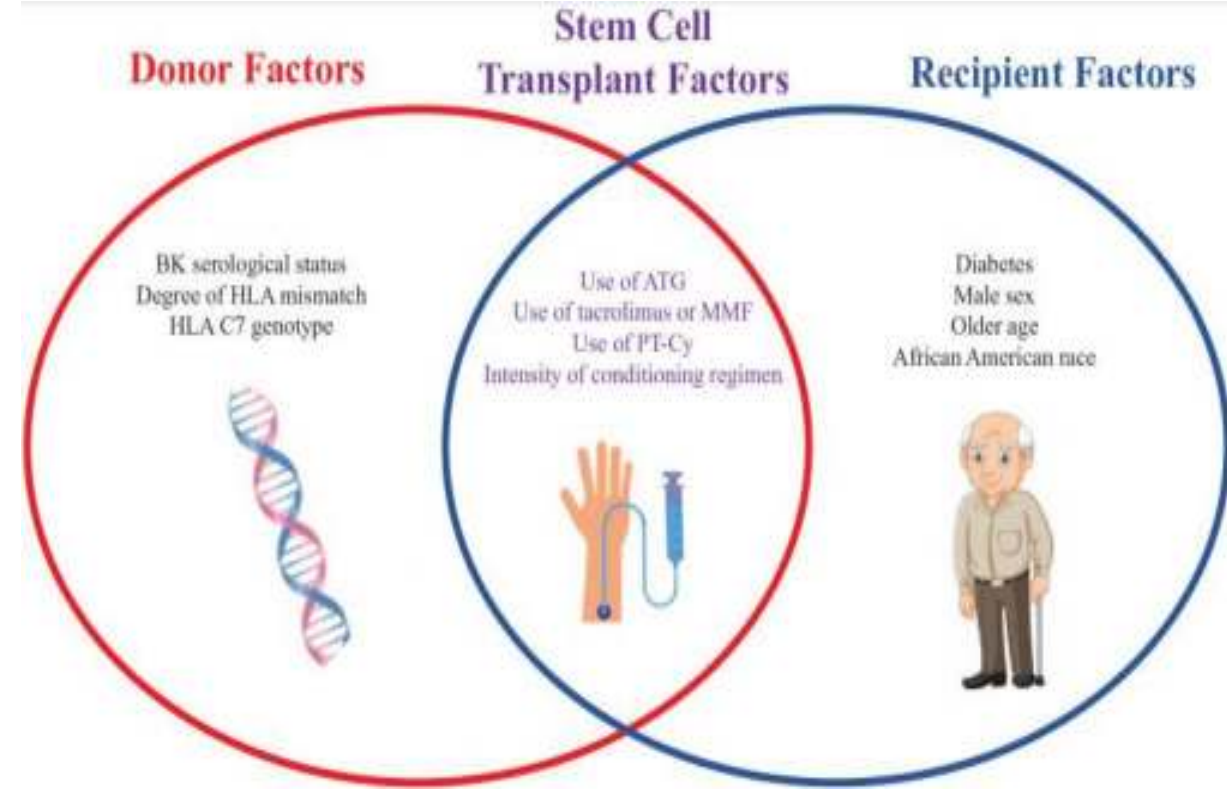
BK virüse bağlı hemorajik sistit insidansı

Setting	Percentage incidence, median (range)	No. of patients
Allo-HSCT	13 (7-25)	2096
Haplo-HSCT with post-transplant cyclophosphamide exposure	24.5 (19-54)	179
Auto-HSCT	0	118
Adults	16 (7-54)	1413
Children	18 (8-25)	724
Adult and paediatric population	16 (13-19)	206

HKHN alıcılarında BK virüs profilaksisi

Risk Faktörleri

- İdrar veya serumda BK virüs tespit edilmesi
- CMV / HHV-6 viremisi
- Umbilikal kord ya da periferik kandan elde edilen kök hücre
- Unrelated donör
- GVHD
- ATG, siklofosfamid, yüksek doz busulfanlı kondüsyon rejimi

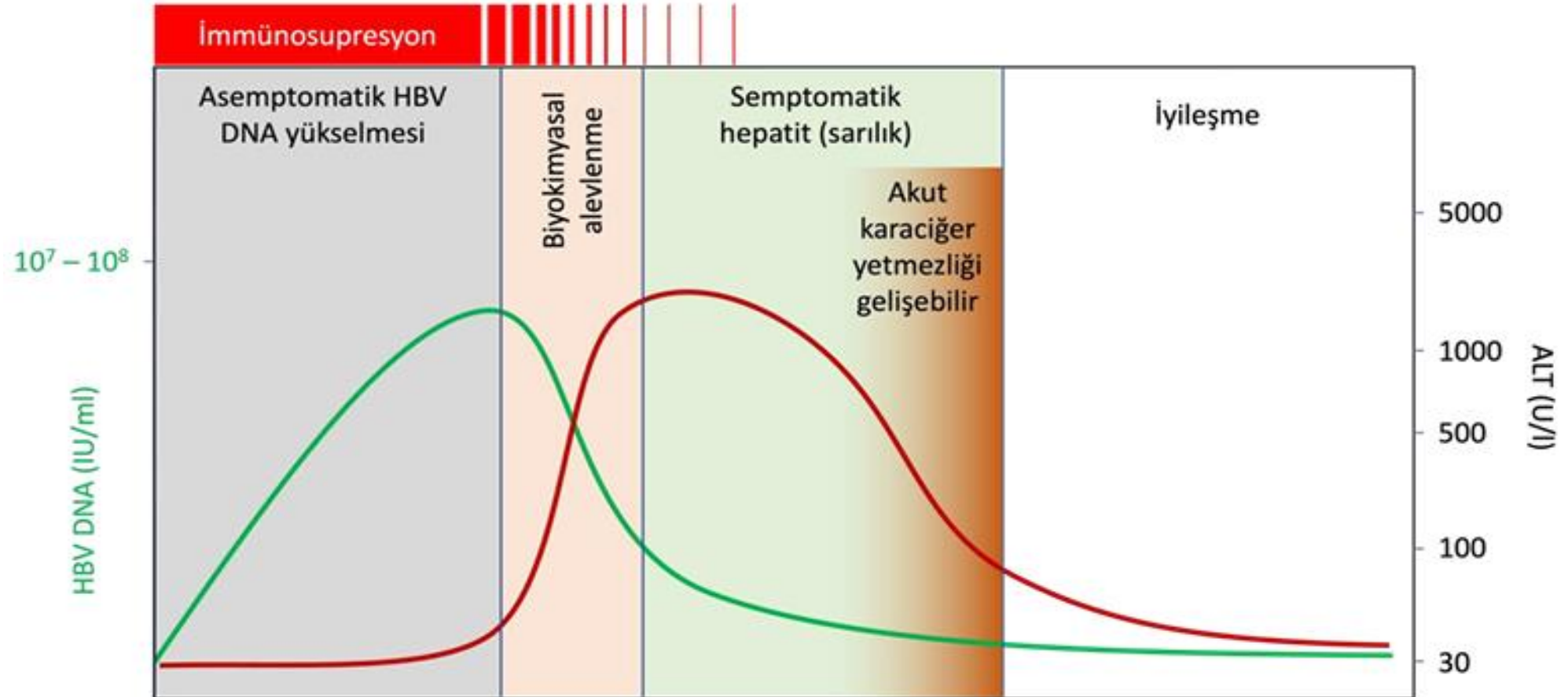


HKHN alicilarında BK virus profilaksisi

	Fluoroquinolones	Hyperhydration (during conditioning)	Bladder irrigation
No. of studies	3	1	1
References	54-56	21	51
Type of study	Retrospective, 2; cohort-prospective, 1.	Prospective, randomized.	Cohort-prospective versus historical control group.
No. of patients	294 (155 ciprofloxacin, 149 no ciprofloxacin).	147 (71 at 2 mL/kg/h + mesna vs 76 at 4 mL/kg/h and forced diuresis).	80 patients vs 40 patients (historical), 3-way Foley catheter used.
Efficacy	Reduction in BKPyV reactivation and HC incidence ⁵⁴ ; no efficacy in reducing rates of clinically significant HC (1 study ⁵⁶).	The incidence of HC was similar in the 2 groups (26.8% vs 23.7%).	No significant reduction of HC overall but significant reduction of HC 4 weeks after HSCT; reduction of mean duration of HC and hospitalization.
Toxicity	No adverse effects; beware bacterial resistance.	No adverse effects; beware fluid retention.	No adverse effects; beware, invasive procedure.

HKHN alıcılarında HBV profilaksisi

- Hepatit B virolojik reaktivasyonuna bağlı hepatit patogenezi,
- HBV'ye karşı konak bağışıklığının zayıflaması nedeniyle HBV antijeninin hepatosit ekspresyonunun ve HBV replikasyonunun arttığı bir başlangıç fazı ile iki fazlı bir sũreçtir

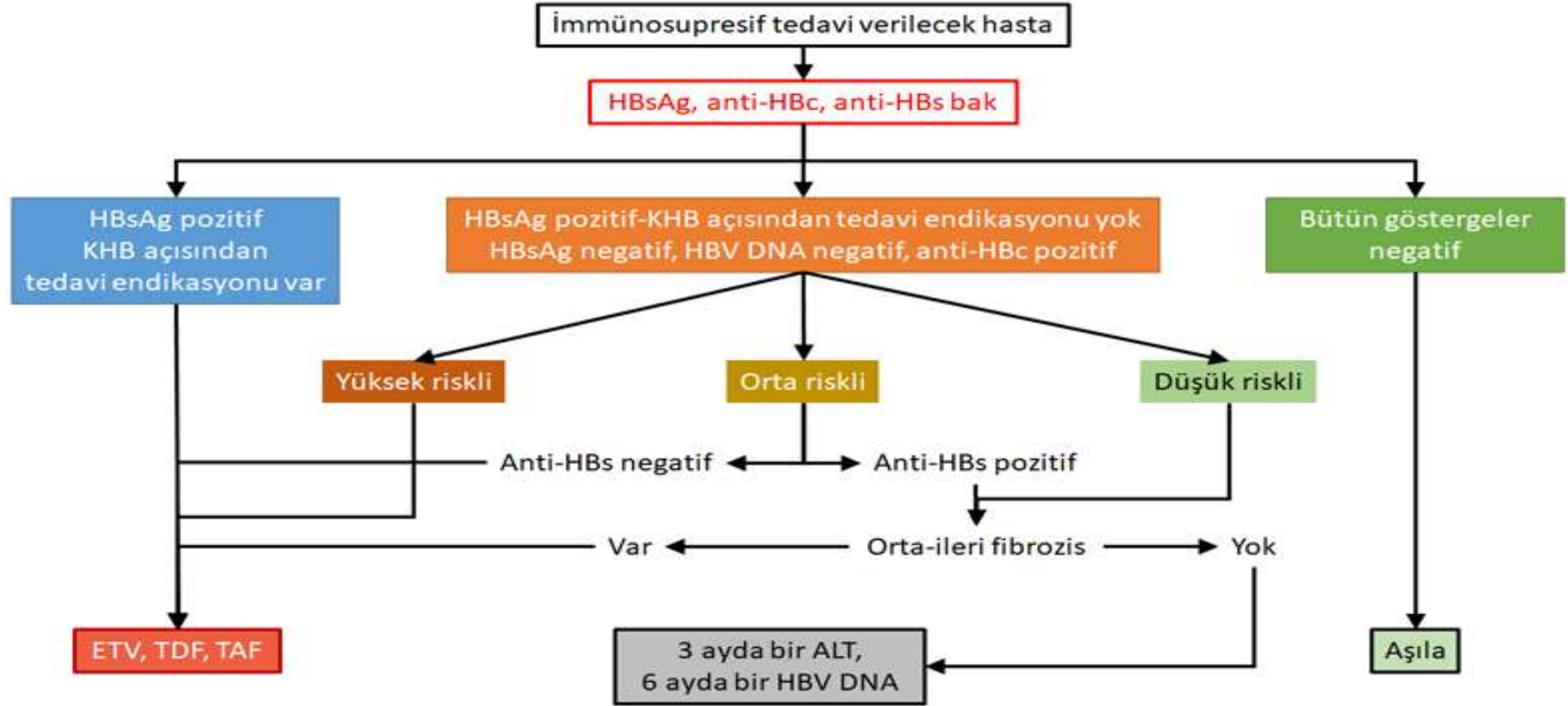


HKHN alıcılarında HBV profilaksisi

- İmmünosupresif tedavi alacak kişilerde mutlaka **HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs** taraması yapılmalı **HBsAg** ve/veya **anti-HBc IgG** pozitifliği durumunda ise **HBV DNA** bakılmalıdır
- Kullanılacak immünosupresif tedavinin immünosupresyon derecesi ve hastadaki HBV enfeksiyonunun durumuna göre yapılacak risk değerlendirmesi ile profilaktik oral antiviral kullanımı ya da preemtif yaklaşımdan biri ile hastanın izlemine karar verilmelidir
- Tedavi seçiminde altta yatan hastalık ile beraber kullanılacak tedavinin karaciğer, böbrek fonksiyonları açısından etkileri değerlendirilmelidir
- HBsAg pozitif hastalarda en kısa sürede eşzamanlı tedavi başlanmalıdır
- Profilaktik tedavi süresi immünosupresif ilaçlar kesildikten 12 ay sonrasına kadar devam etmeli, antiCD20 ilaç alanlarda ise bu süre 2 yıla uzatılmalıdır

Risk düzeyi	HBV serolojisi	
	HBsAg +	HBsAg -/ anti-HBc IgG +
Yüksek (>%10)	Anti-CD20 monoklonal antikörler Steroid (yüksek doz) ≥20 mg/gün ≥4 hafta Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Antrasiklinler Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog) HBV/HCV koenfeksiyonunda doğrudan etkili antivirallerin kullanılması Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek risk): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoklonal antikörler: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allojeneik kök hücre nakli
Orta (%1-10)	Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç) Düşük potensli anti-TNF ajanlar: Etanercept Steroid (orta doz): ≥4 hafta boyunca 10-20 mg/gün Proteazom inhibitörü: Bortezomib, Ustekinumab	Antrasiklinler Otolog hematopoetik kök hücre nakli Yüksek potensli Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infiksımab, Golimumab, Certolizumab Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab
Düşük (<%1)	Metotreksat Azatiyopirin Steroid Nonsirotik ve HBsAg<10 IU/ml olan koenfekte hastalarda doğrudan etkili entiviral kullanılması	Sitotoksik kemoterapi (antrasiklinler hariç) Steroid (yüksek doz) ≥20 mg/gün Düşük potensli Anti-TNF ajanlar: Etanercept Tirozin kinaz inhibitörleri: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib HCV enfeksiyonunun DAE ler ile tedavisi

HKHN alıcılarında HBV profilaksisi





Objective
promised p
In this stud

Materials
sity HSCT
post-transp

Results: C
chemother
host diseas
in 13% of
four of 18
median lev
antiviral pr

Conclusio
poietic ster

Keywords

39
(no data
HSCT)

20
(with ant
prophyla

0
(HBV
seroconve

Table 3. Clinical characteristics of four patients with HBV seroconversion after HSCT

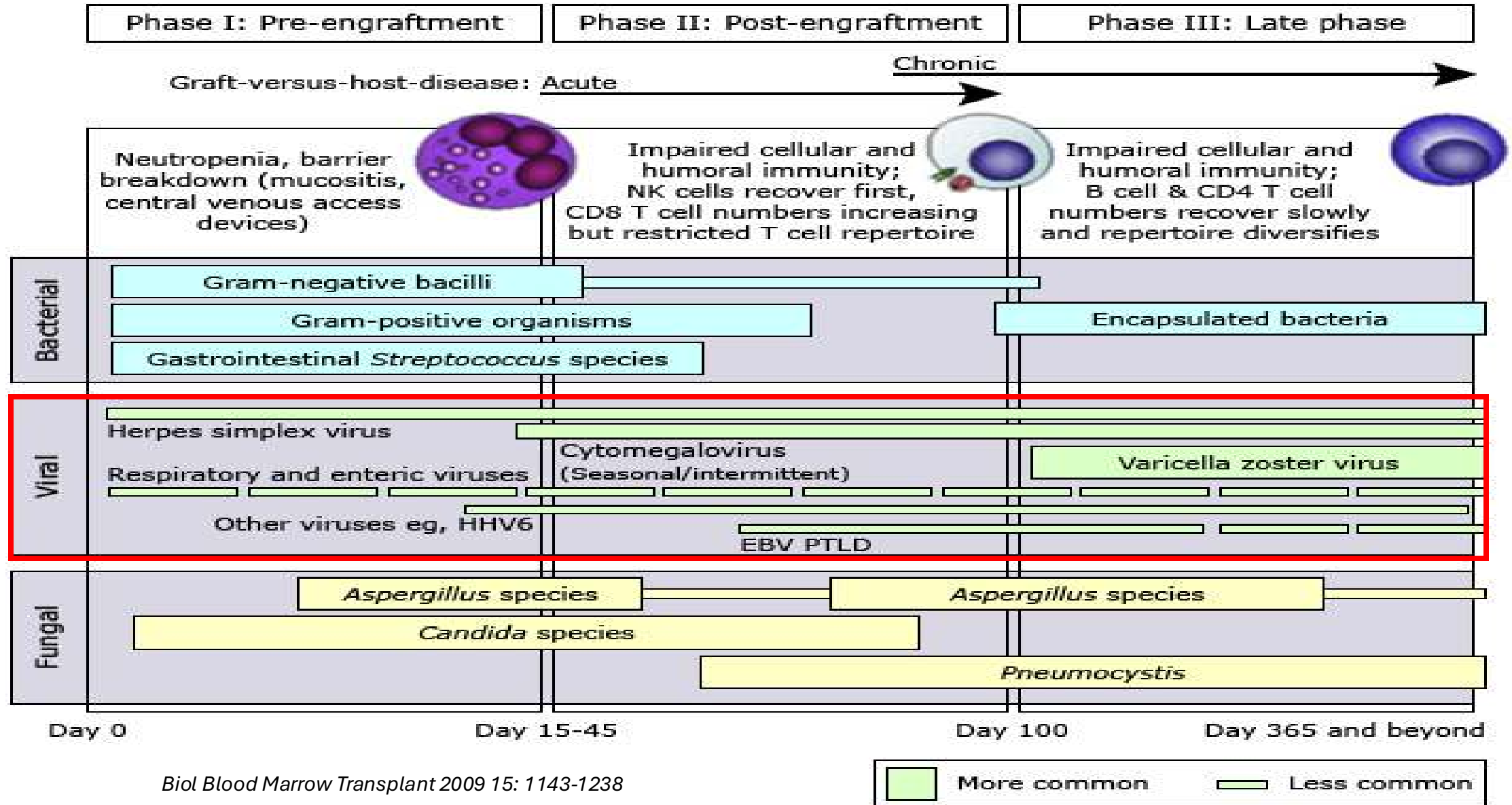
At the time of HSCT	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	30	68	56	60
Sex	Male	Male	Male	Male
Diagnosis	AML	MM	MM	MM
Type of HSCT	Allogenic	Autologous	Autologous	Autologous
HBV serology at HSCT (HBsAg/anti-HBc/anti-HBs)	-/+/+	(-/+/-)	(-/+/+)	(-/+/+)
Anti-HBs titer (IU/L)	470	2	28	17
HBV-DNA (IU/mL)	Negative	NA	Negative	NA
ALT (U/L)	20	17	23	12
HBV prophylaxis	No	No	No	No
Presence of GVHD	Yes	No	No	No
Localization of GVHD	Liver	-	-	-
Immunosuppressive treatment	Mycophenolate mofetil	-	-	-
CTx after HSCT	No	Yes	Yes	Yes
At the time of HBs Ag reversion				
HBV serology (HBs Ag/anti-HBc/anti-HBs)	+/+/-	(+/+/-)	(+/+/-)	(+/-/-)
No. of months after HSCT	12	12	7	54
HBV-DNA (IU/mL)	Not available	240,000,000	380,000,000	2,500,000
Anti-HBs titer (IU/L)	2.48	2.00	2.00	2.00
Peak ALT (U/L)	170	168	268	520
HBV treatment	Entecavir	Tenofovir	Tenofovir	Entecavir
Outcomes	Recovered	Recovered	Recovered	Recovered

HKHN alıcılarında VZV profilaksisi

- VZV, HKHN yapılan hastalarda ciddi hastalığa neden olabilir
- Çoğunlukla reaktivasyon nedenli enfeksiyon
- Tüm hastalar otolog veya allojenik HCT'den önce VZV IgG antikoru için test edilmelidir
- Risk dönemi, HCT'yi takip eden en az ilk yıla kadar ve devam eden immünosüpresyona ihtiyaç duyanlarda daha uzun bir süreye kadar uzanır

<https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-viral-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients?>

Phases of opportunistic infections among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients



HKHN alıcılarında VZV profilaksisi

Antiviral	Doz	Başlama Zamanı	Tamamlama Zamanı
Asiklovir	2x800 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Nakil sonrası 1 yıl
Valasiklovir	2x500 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Nakil sonrası 1 yıl
IV Asiklovir	2x5mg/kg 2x250 mg	Nakil KT rejimi ile birlikte	Nakil sonrası 1 yıl

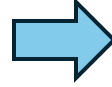
- T hücre baskılayıcı tedaviler (günde ≥ 1 mg/kg **prednizon** eşdeğeri, **bortezomib**, **alemtuzumab** ve **fludarabin** veya **kladribin** gibi purin analogları) alan hastalarda, immünosüpresif tedavi tamamlanana kadar profilaksi devam etmelidir

<https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-viral-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients?>

HKHN alıcılarında VZV profilaksisi

Temas Sonrası Profilaksi

- Nakil öncesi VZV seronegatif ya da seropozitif ama yüksek doz immunosüpresyon alan hasta
- Suçiçeği ya da varisella döküntüsü olan hasta ile temas



- Sarılma/dokunma
- 5 dk dan fazla yüz yüze temas
- Aynı ev/oda
- Canlı aşılama sonrası veziküler döküntüsü olan birey ile temas



- İnkübasyon süresi:10-21 gün
- Döküntülerin çıkmasından 24-48 saat önce bulaştırıcılık başlar



- Nakil sonrası ilk 2 yıl
- >24 ay ama GVHD, ya da başka nedenle immunosüpresyon devam ediyorsa



- Varisella zoster İmmunoglobulin



- VZV Ig yoksa Valasiklovir 3x1 gr (Temas sonrası 22 gün profilaksi)

HKHN alıcılarında influenza profilaksisi

Yerel influenza salgınları ya da aşıya dahil olmayan suşların varlığında

Olgu bazında

Maruziyetin niteliği

Maruz kalan hastanın komplikasyon geliştirme riski

Nakil sonrası ilk 6 ay ve GVHD olan hastalar

HKHN alıcılarında influenza profilaksisi

Temas öncesi profilaksi

- Toplumda influenza aktivitesi tespit edilir edilmez başlatılmalı ve toplum influenza aktivitesi süresince devam etmelidir
- Birden fazla influenza vakasının aynı anda görüldüğü bir servise kabul edilen hastalar için profilaksiyi düşünürüz
- Bu ortamda kemoprofilaksi en az iki hafta boyunca uygulanmalı ve son bilinen vaka tespit edildikten sonra en az yedi gün devam etmelidir

HKHN alıcılarında influenza profilaksisi

Temas sonrası profilaksi

- Grip aşısının kontrendike olduğu, bulunmadığı veya koruyucu olma ihtimalinin düşük olduğu (nakilden sonraki ilk altı ayda veya GVHD'li hastalarda) HKHN alıcıları için ev içi grip maruziyetinden sonra
- Ayrıca, HKHN alıcılarının aşılanmamış ev içi temaslılarına ev içi grip maruziyeti sonrasında maruziyet sonrası profilaksiyi (grip aşısıyla birlikte) değerlendirmeliyiz
- Maruziyet sonrası profilaksi, maruziyetten sonra mümkün olan en kısa sürede ve maruziyetten en geç 48 saat sonra başlatılmalıdır
- Grip ile yakın temasın en son maruziyetinden sonra **yedi gün** boyunca devam ettirilmelidir

HKHN alıcılarında influenza profilaksisi

- Kemoprofilaksi amacıyla **oseltamivir** günde bir kez 75 mg dozda oral yoldan verilir

Sonuç

- Nakil öncesi seroloji
- Nakil türü
- Nakil sonrası geçen süre
- İmmünosüpresyonun yoğunluğu
- Temas yoğunluğu
- İlaç etkileşimleri
- Yan etkiler
- Göz önünde bulundurularak uygun antiviral profilaksi uygulanmalıdır

TEŐEKÜR EDERİM

