



6. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL PLATFORMU

"Antimikrobiyal Direnç ve Akılcı Antimikrobiyal Tedavi"

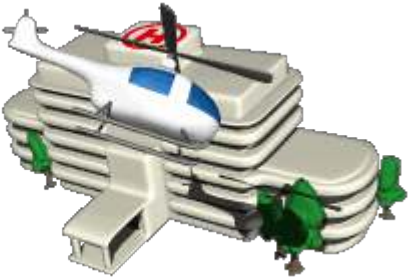
4-8 Nisan 2017 Regnum Carya Kongre Merkezi ANTALYA



Solid organ transplant hastalarında enfeksiyonlar

Dr. İmran Hasanoğlu

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



Türkiye’de 2008-2017 yılları arasında gerçekleştirilen organ nakli sayısı

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	Total
AKCİĞER	6	22	30	33	32	25	5				153
BÖBREK	777	3.423	3.204	2.925	2.946	2.909	2.952	471	413	206	20.226
İNCE BARSAK	1	5	6	5	2	5	2				26
KALP	18	69	89	78	63	61	95				473
KALP KAPAĞI				2	1	5	1				9
KARACİĞER	337	1.396	1.217	1.212	1.249	1.002	906	18	4		7.341
PANKREAS		6	7	9	4	6	25				57
Total	1.139	4.921	4.553	4.264	4.297	4.013	3.986	489	417	206	28.285

Canlı %67.24
Kadavra %32.76



T.C. Sağlık Bakanlığı
Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı

REJEKSİYON

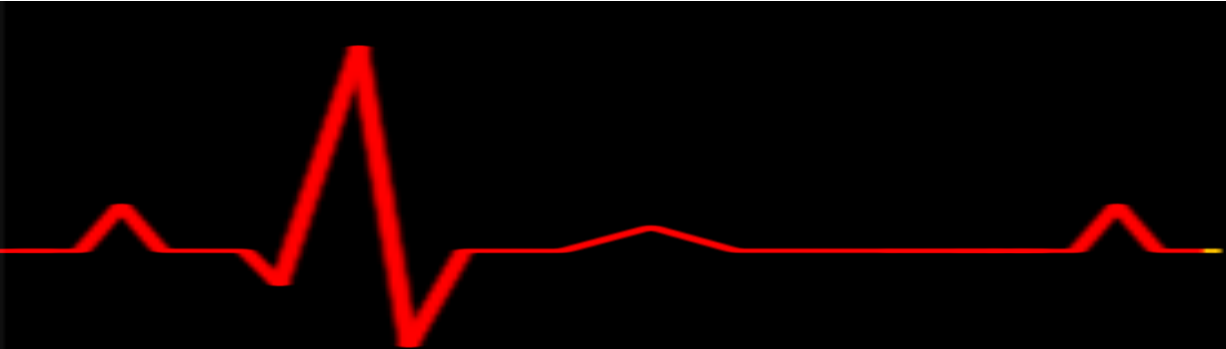


FIRSATÇI ENFEKSİYON

İmmünespresif dozu

S. E., 46 yaşı

- Hipertansiyona bağlı gelişen kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 20 yıldır hemodiyalize giriyor
- 26.04.2013'de canlıdan böbrek nakli



	Alıcı	Verici
Toxo IgG	+	-
EBV IgG	+	+
CMV IgG	+	+
VZV IgG	+	+
HBsAg/AntiHBs	-/-	-/+
Anti HBcIgG	-	-
Anti HCV	-	-
Anti HIV	-	-
VDRL	-	-

İNDÜKSİYON: ATG, prednol
İDAME: takrolimus, MMF, prednol

Bactrim ve valgansiklovir
proflaksisi

Transplant hastalarında en çok

CMV!



Neden önemli?

Table 2: Independent predictors of acute clinical rejection episodes^a

Variable	Risk ratio	95% CI	p-value
CMV infection	1.6	1.1–2.5	0.02
CMV disease	2.5	1.2–5.1	0.01
Donor age	1.02	1.01–1.02	<0.001
HLA-AB mismatch	2.9	1.4–5.8	0.004
HLA-DR 1 mismatch	1.9	1.4–2.5	<0.001
HLA-DR 2 mismatch	4.0	2.5–6.4	<0.001
PRA positivity	2.4	1.5–3.9	<0.001

Data from 451 patients, see Figure 1.

Table 1. Characteristics of kidney transplant recipients and prevalence of rejection in CMV infection and control group

Variable	CMV infection	Control	P value
Sex			0.89
Female	37.9%	39.1%	
Male	62.1%	60.9%	
Age			0.752
Mean ± SEM	36.91 ± 1.67	36.16 ± 16.77	
Duration of Dialysis			0.112
Mean ± SEM	33.59 ± 2.72	32.09 ± 1.32	
Rejection			0.000
No	63.6%	90.6%	
Yes	36.4%	9.4%	
Cause of ESRD			0.642
ADPKD	9.2%	7.8%	
GN	10.8%	7.8%	
HTN	26.2%	15.6%	
Diabetes	21.5%	25%	
Reflux	4.6%	10.9%	
Unknown	21.5%	26.6%	
Other	6.2%	6.2%	

CMV Korunma

Proflaksi

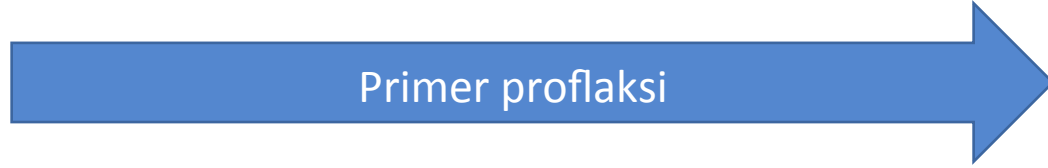
Preemptif tedavi

HER İKİSİ DE CMV HASTALIĞINI ÖNLEMEDE ETKİN



Khoury JA, et al. Am J Transplant 2006;6: 2134–2143.
Witzke O et al. Transplantation 2012; 93:61–68.

- Proflaksi: risk grubundaki hastalara belirli bir süre ile antiviral



- Preemptif tedavi: CMV replikasyonu saptandığında



Her iki yaklaşımı bire bir karşılaştıran az sayıda RCT mevcut
(çoğunluğu renal tx)

CMV hastalığını önlemede etkinlikleri benzer

Uzun dönemde greft sağ kalım oranı **proflakside** anlamlı şekilde
daha yüksek

Böbrek tx

D+/R-

- Proflaksi
- 6 ay
- Valgansiklovir, oral gansiklovir, iv gansiklovir, valasiklovir



R+

- Proflaksi (3 ay)
- Preemptif tedavi

Lökopeni gibi yan etkiler nedeniyle valgansiklovir veya gansiklovir kesmeden önce olası diğer nedenler açısından değerlendirilmeli (immünsupresifler, almakta olduğu diğer proflaksi ajanları)



Doz azaltımı veya kesme öncesinde GCSF kullanımını düşünülebilir

Hibrid yaklaşım

Proflaksi sonrası preemtif yaklaşım
Rehberde mevcut fakat öneri yok

D-/R-

- CMV hastalığı açısından düşük risk
- Proflaksi önerilmiyor
- Kan transfüzyonunda lökosit içermeyen veya CMV seronegatif kan ürünleri tercih edilmeli
- Diğer herpes virüslere karşı proflaksi için asiklovir

Preemptif tedavi yaklaşımı



QNAT sonucunun 24-48 saatte çıkması lazım



Hastamız ne durumda?

3 ay valgansiklovir proflaksisi
Proflaksi ajanına bağlı yan etki gelişmedi
Rutin kontrollerinde patoloji saptanmadı



Posttransplant 5. ay, rutin kontrol

Şikayet: Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık
Kullandığı ilaçlar: TMP-SMX, takrolimus,
MMF, prednizolon
FM: Özellik yok.

WBC: 2000 K/UI
PNL: 1000
Hb: 12 g/dL
Plt: 102000

ESR: 54
CRP: 32 mg/L

AST: 56 U/L
ALT: 40 U/L
ALP: 109 U/L
GGT: 100 U/L
T bil/D bil: 0.5/ 0.4
Üre: 30 mg/dL
Kreatinin: 0.8 mg/dl

Ters giden bişeyler var sanki?

İlaç toksisitesi?

Bactrim?

Viral/bakteriyel enfeksiyon?

MMF?



Elimizde neler var?

Halsizlik, iştahsızlık

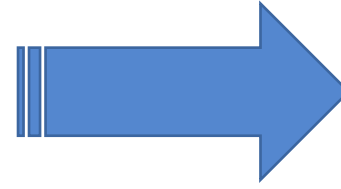
Lökopeni, trombositopeni

CMV DNA PCR: 10^2 kopya/ml

TANI

- Serolojinin yeri yok.

- Hastanın riskini belirlemede yardımcı



En riskli grup: D+/R-



- Tanı ve tedavi yanıtı takibinde



Viral yük



- pp65 antijenemi testi



- Standardizasyonu yok
- Subjektif
- Nötrofil sayısı < 1000 olduğunda duyarlılığı düşük

CMV TANIMLAR

CMV enfeksiyonu

Semptom ve bulgular olmadan izole CMV replikasyonu

CMV hastalığı

CMV sendromu

OK

ateş, halsizlik,
trombositopeni,



Viral replikasyon

Doku invaziv CMV

Organ hasarına ait bulgular (kolit, hepatit, pnomoni, nefrit, retinit)



IMMUNOCOMPROMISED HOSTS: David R. Snyderman, Section Editor

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

Per Ljungman,^{1,2} Michael Boeckh,^{4,5} Hans H. Hirsch,⁶ Filip Josephson,³ Jens Lundgren,⁷ Garrett Nichols,⁸ Andreas Pkikis,⁹ Raymund R. Razonable,¹⁰ Veronica Miller,¹¹ and Paul D. Griffiths¹²; for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum^a

Önceki tanımlara göre en belirgin değişiklik “**olası hastalık**” tanımının getirilmesi ve bazı end organ hastalıklarında QNAT eklenmesi

CMV sendrom

En az
ikisi

- ≥ 2 gündür olan $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş

toxG2) veya
(toxG3)

Sadece SOT hastalarında tanımlı

'Kesin' kategorisi bulunmamakta

nmış 2
ropeni

- Trombositopeni

- ALT ve AST'de 2 kat artış (KC dışı nakillerde)

Virüs izolasyonu
antijenemi ve
CMV saptanması

TEDAVİ

- iv gansiklovir (5 mg/kg 12 saatte bir)
- Valgansiklovir (900 mg tb 2x1)

Oral tolerasyon?
Emilim ile ilgili şüphe?
Hastalık ciddiyeti

Kime hangisi?

- İmmünsupresyonu azaltma (orta- ağır hastalıkta)

Asiklovir veya oral gansiklovir önerilmiyor.

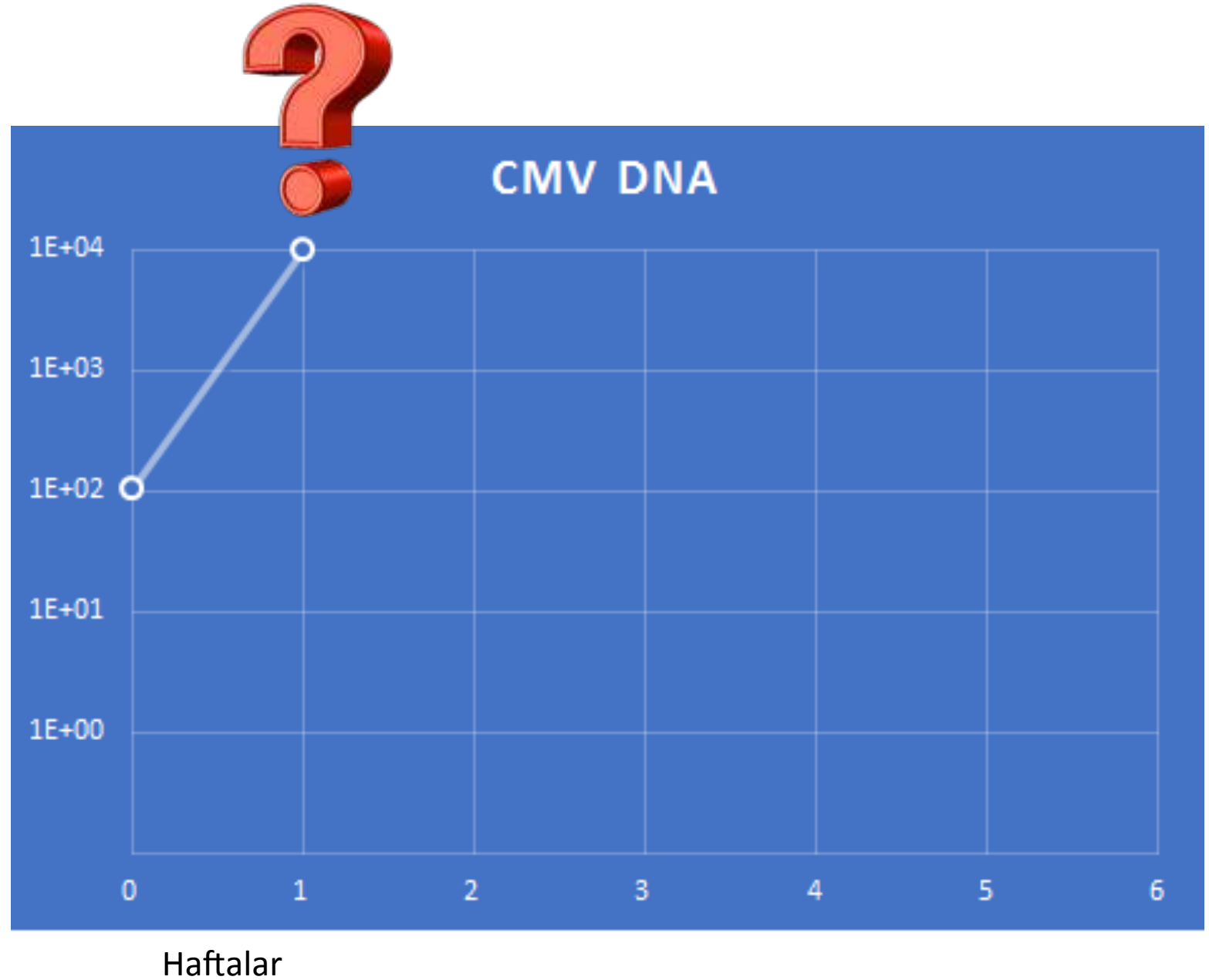
Böbrek fonksiyonuna göre ayarlarken dikkat!



- CMV profilaksi veya tedavisinde gansiklovir veya valgansiklovir dozunun Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmış kreatin klirensine göre ayarlanması önemli
- MDRD gibi diğer yöntemlerde düşük doz uygulaması bildirilmiştir.

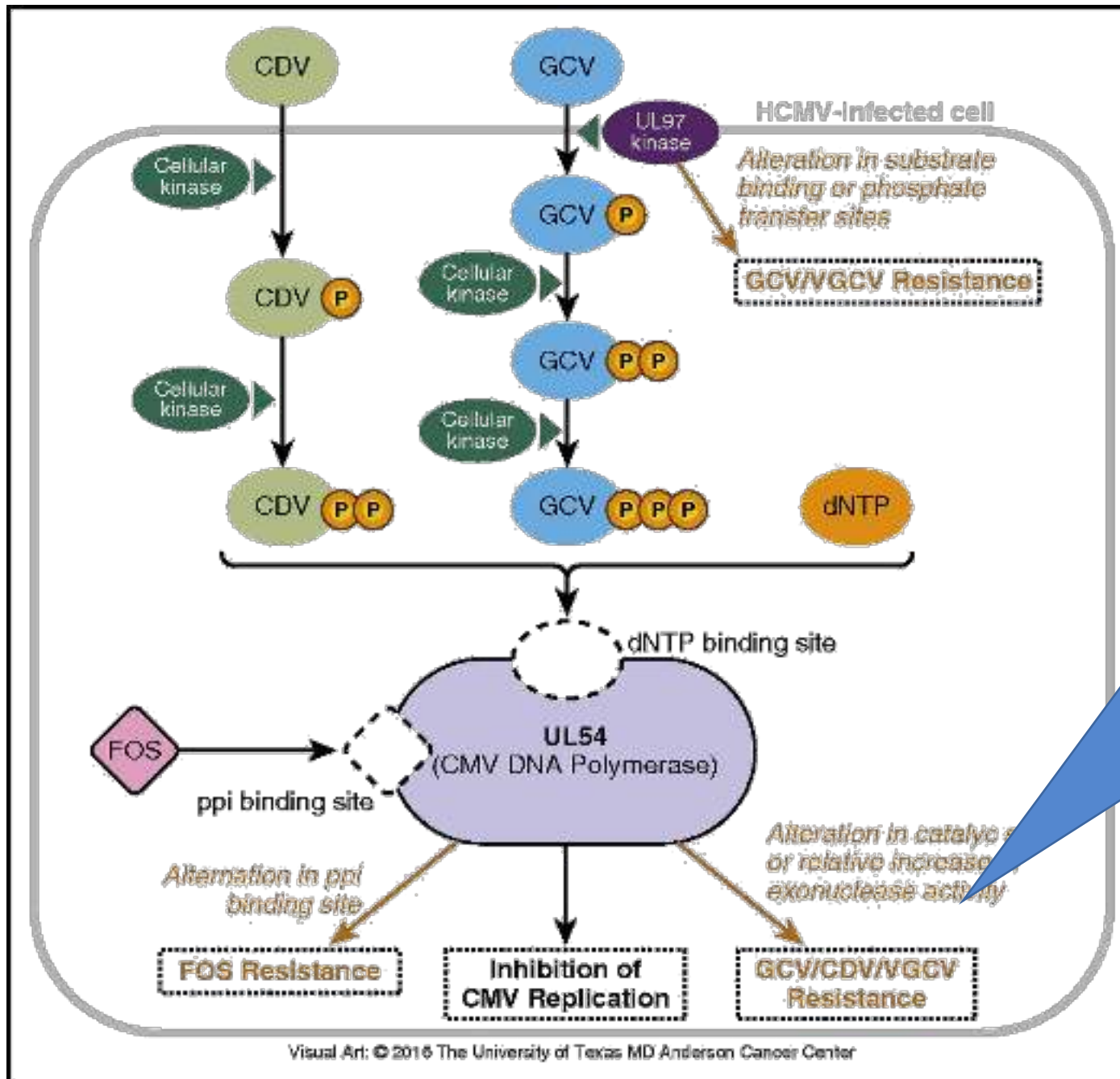


- Gansiklovir 5 mg/kg 12 saatte bir iv tedavi
- Haftalık CMV DNA PCR takibi



**Neden
yanıtsız?
Yanıtsız mı?
Direnç
olabilir mi?**





Genellikle D+/R-
Akciğer tx

Böbrek tx CMV
enfeksiyonu veya
hastalığında gansiklovir
direnci %1-2

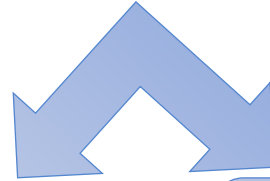
Lurain NS, Chou S. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 689.

Myhre HA et al.. Transplantation 2011; 92: 217
Fisher CE et al. Clin Infect Dis. 2017 Mar 29

2 hafta uygun dozda gansiklovir tedavisine rağmen artan/değişmeyen viral yük



İmmüsupresyonu azalt
Genotipik direnç testi



60 mg/kg 8 saatte bir
90 mg/kg 12 saatte bir
Ciddi nefrotoksik
Yoğun hidrasyon
Yakın izlem

gibi

Ciddi olmayan CMV hastalığı

Foskarnete geç/ekle

Gansiklovir dozunu 10 mg/kg
2x1 çık veya foskarnet

- UL54 mutasyonu nadir, genellikle UL97 (%90)

- UL97

- Diren

- UL97

genelli

Gansiklovire yanıtı olmayan CMV hastalığı mevcut hastaların çoğunda mutasyon saptanmıyor

lirenci

ları

Original Article

J Immunol Clin Microbiol 2016; 1(3):

DOI: 10.5455/jicm.12.2016070



CrossMark

← click for updates



J Immunol Clin Microbiol

The first two ganciclovir resistant cytomegalovirus isolates from kidney and pediatric stem cell transplant recipients in Turkey

Aysin Zeytinoglu¹, Ajda Turhan^{2*}, Ahmet Keskinoglu³, Serap Aksoylar⁴, Nida Dincel³,

Burcu Deveci⁴, Ergul Utkun¹, Sevgi Mir³

¹ Department of Medical Microbiology, Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey.

² Blood Bank, Ege University Hospital, Izmir, Turkey.

³ Department of Pediatric Nephrology, Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey.

⁴ Department of Pediatric Hematology and Oncology Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey.

Alternatifler

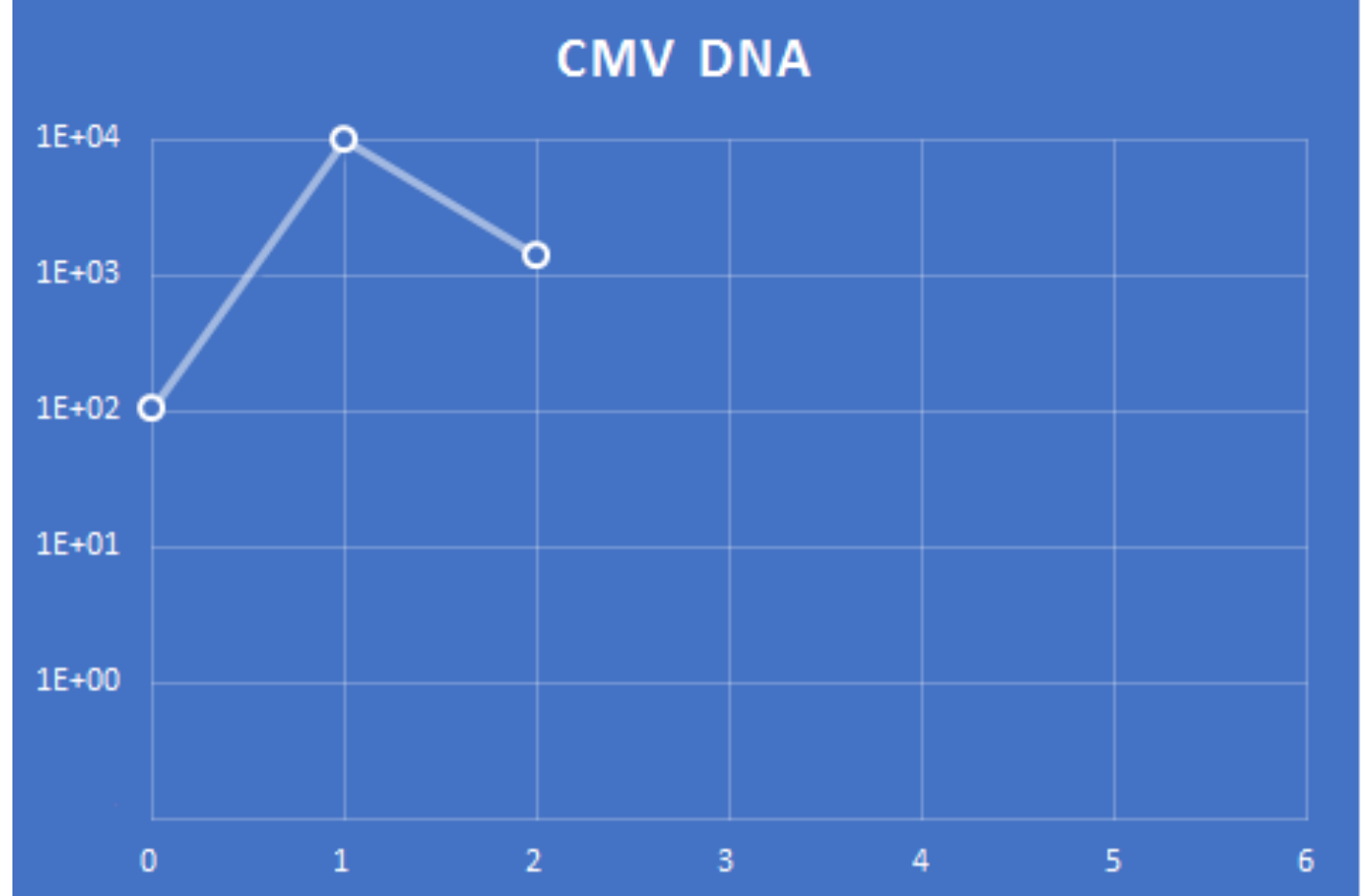
Sirolimus ve diğer mTOR inhibitörleri CMV hastalığı açısından daha düşük riskli immünsupresif ajanlar



Tedavi modifikasyonu

CMV Ig

- 2. haftanın sonunda lökopeni ve trombositopeni düzeldi
- Şikayetlerde belirgin gerileme yok
- Oral alım az, halsizlik devam...



Artış neden?

O hafta moleküler testler için kan örnekleri dış laboratuvara gönderilmiş.

Bu kadar önemli mi peki?

Kitler arasında 10^3 kopyaya kadar farklılık bildirilmiş.

Kantitatif PCR

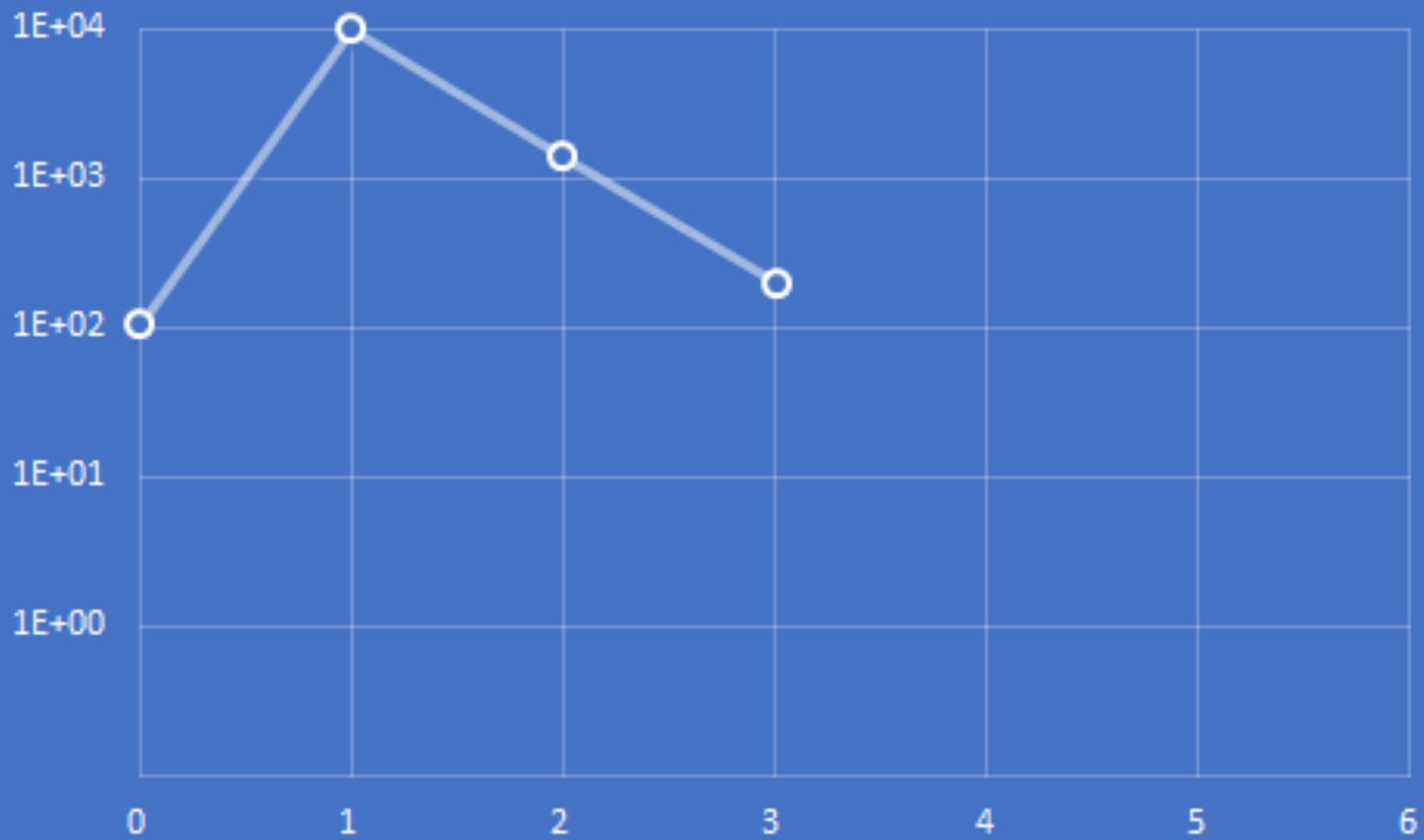
- 2010'da WHO CMV için International Reference Standard geliřtirdi.
- IU/mL
- FDA tarafından onaylı 2 test



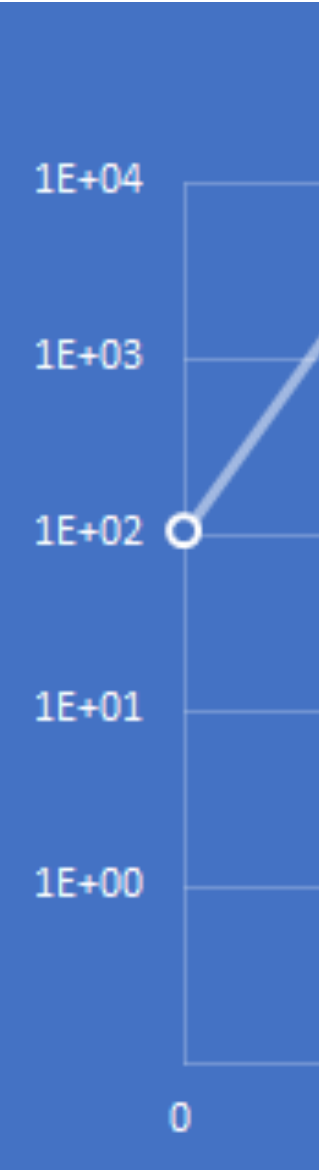
Tam kan vs plazma?

Hem hücre içi hem de hücre dışı virüsler saptandığı için tam kanda viral yük daha fazla (yaklaşık 10 kat- 1 log-)

CMV DNA



YAŞASIN NEGATİF PCR



Treatment of cytomegalovirus infection and disease pre- and post-quantitative nucleic acid test standardization: does use of a more sensitive assay lead to longer treatment duration?

Duyarlılığı daha yüksek testler ile takip edilen hastalar acaba daha uzun süreli tedavi mi alıyor?

Daha kısa süreli tedavi

Relaps riskinde artış 

CMV hastalığı için tedavi süresi?

- Klinik düzelme
- En az 14 gün
- QNAT veya antijenemi testi negatifleşene kadar
- Tedavi bitiminde 1-3 ay süre ile sekonder profilaksi düşünülebilir

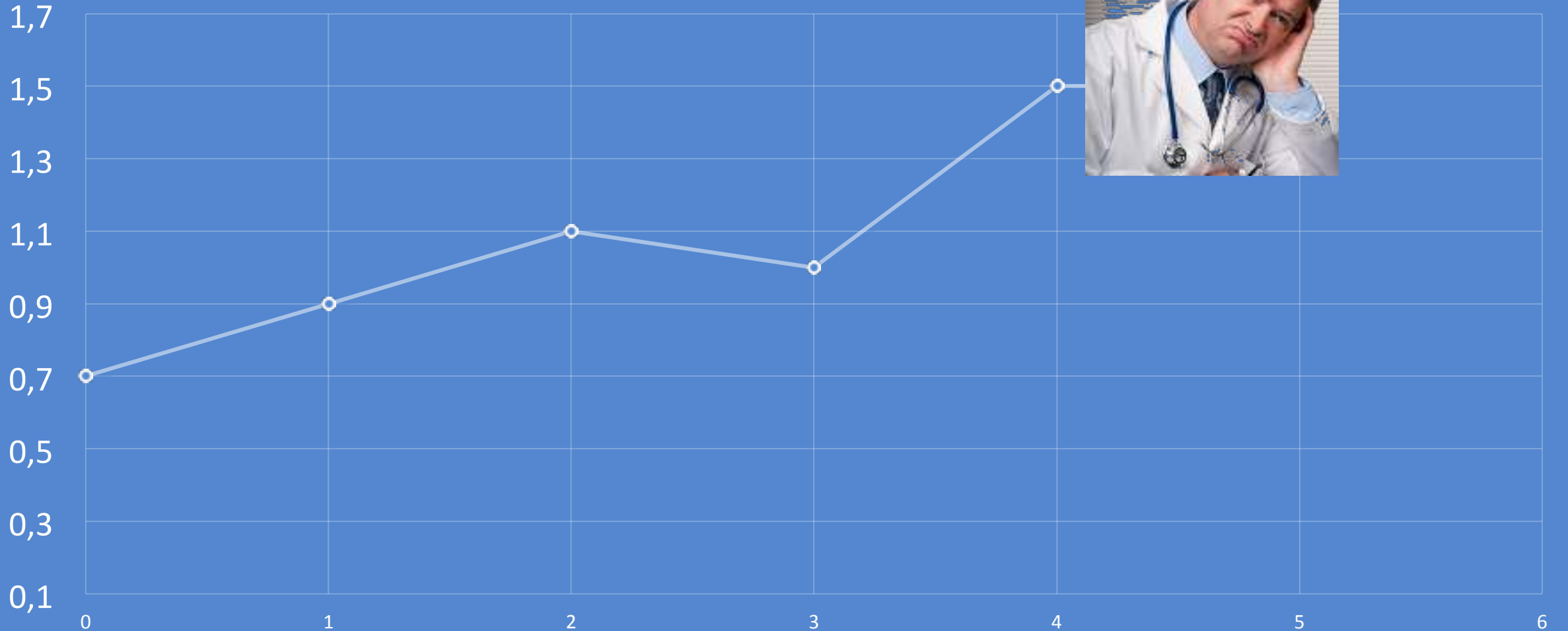
BE CAREFUL SON

**THIS IS A TRANSPLANT
PATIENT**

imgflip.com

Tedavisinin 4. haftasında PCR negatif ama..

KREATİNİN



Oral alımı azdı,
dehidratasyon?

ilaçlar?

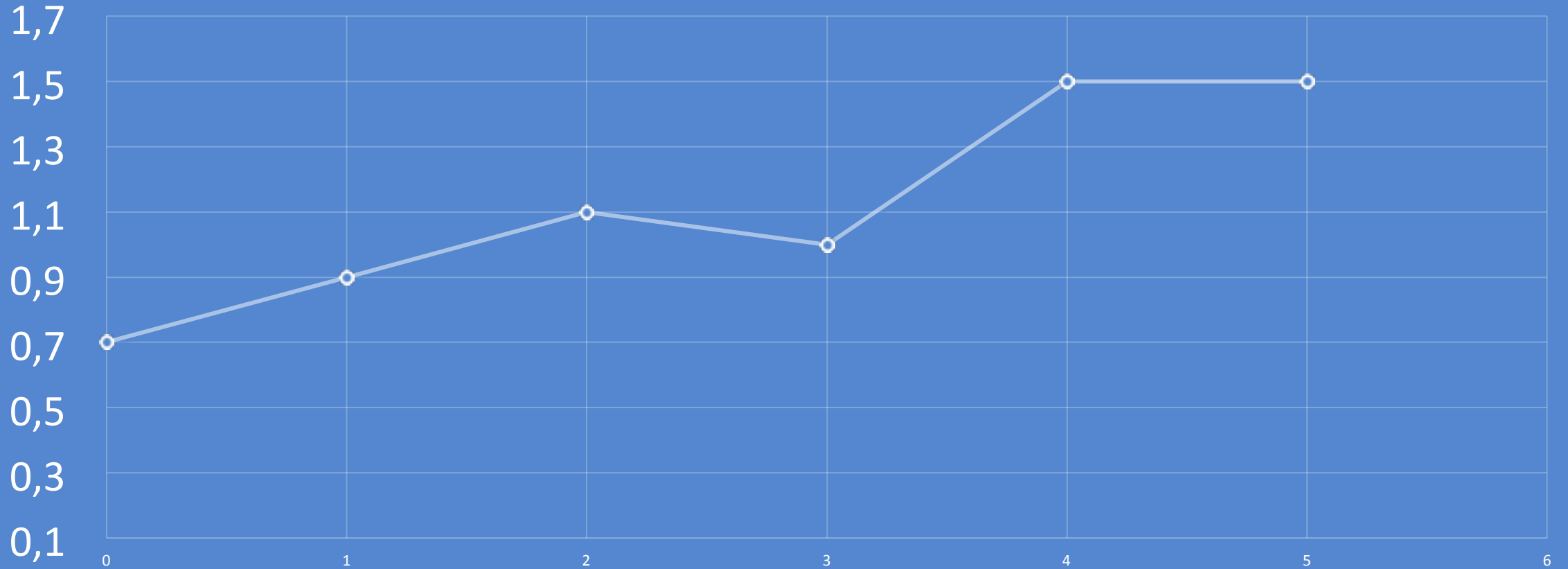
Enfeksiyon?

Rejeksiyon?



Hidrasyon sonrası

KREATİNİN



Böbrek biyopsisi planlandı (rejeksiyon?)

2 hafta önce istenen BKV PCR sonuçlandı



Kanda 1.4×10^5 kopya/ml

Bir anlamı var mı?

- Net bel
- Merke
- >3200
- >1500

İdrarda viral yük $> 10^7$ kopya/ml
Kanda $> 10^4$ kopya/ml

Böbrek nakil hastalarında %1-10 oranında polyoma virüs ilişkili nefropati (PyVAN)



Ramos E et al J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2145–2151. 31.

Wadei HM, et al. Am J Transplant 2006; 6(Pt 1): 1025–1032

Nasıl izleyelim?

İlk 2 yıl en az 3 ayda bir

Sonrasında yılda bir (posttransplant 5. yıla kadar)

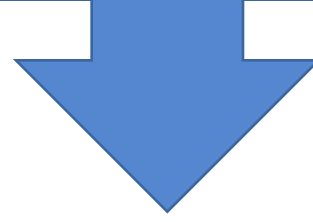
MALİYET ETKİN

Hastaların %80-90'ı PyVAN greft fonksiyonlarında bozulmaya yol açmadan saptanabilir

PyVAN TANI

- Kesin tanı = Dokuda BK virüse bağlı sitopatik değişikliklerin gösterilmesi, immünohistokimya veya in situ hibridizasyon ile doğrulanması
- Minimum 2 biyopsi parçası alınmalı ve tercihen medullar doku içermeli
- Standart deđerlendirme ve raporlama için kategorileri mevcut (PyVAN-A, PyVAN-B, PyVAN-C)

Patolojik görüntünün en
çok karıştığı durum



REJEKSİYON

ANKARA İLİ 3.BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PATOLOJİ RAPORU

B -14511 /2013

HASTANIN

Hasta No. : 2013057873/45

Adı Soyadı : ██████████

Cinsiyeti : Kadın

Hast. Yaşı : 49

Gönd.Mat. :

Ön Tanı :

Klinik Bulgu : renal transplantasyon

KBY hastası
BK virus serum yüksek kopya
BK polyoma virus nefropati? primer hastalık nüksü? akut rejeksiyon? kalsinö. toksisitesi?TIN?

Tetkik İstem Tarihi : 22-10-2013 00:00

Laboratuvar Kabul Tarihi :

Rapor Tamamlanma Tarihi : 24-10-2013 17:29

Bölümü : 8/A SERVİSİ DENEME

Gönd.Dr. : MEHMET KILIÇ

MAKROSKOPİK BULGULAR :

1,4 ve 1cm uzun çapta iki adet doku örneği 2P2K

MİKROSKOPİK BULGULAR :

Kesitlerde toplam 8 adet glomerül içeren böbrek korteksi izlenmiştir. Glomerüller normal görünümündedir. Tübüllerin hücrelerinde belirgin irileşme, pleomorfizm, lümeneye doğru protrüzyon dikkati çekmiştir. Tariflenen hücrelerde yığı bazılarında veziküler cisimcikler, bazofilik buğulu cam görünümünde viral inklüzyon benzeri görünüm mevcuttur. E dokülmesi, tübüler hasar izlenmiştir. İntersitisyumda yaygın alanlarda enfositlerden zengin mononükleer inflamasyon varlığı dikkati çekmiştir. Vasküler yapılarda patoloji görülmemiştir.

İmmunhistokimyasal olarak C4d ile boyanma saptanmamıştır.

İmmunfloresan incelemede IgG, IgA, IgM, C3, C4 ve fibrinojen ile depolanma görülmemiştir.

Kristal viole ile amiloid birikimi saptanmamıştır.

Biyopside izlenen sitopatik değişiklikler, hastanın kliniği de göz önüne alındığında klinik ön tanılardan öncelikli olarak **pattern B poliomavirüs ilişkili nefropati ile uyumlu** olarak değerlendirilmiştir.

READ PLEASE



pattern B poliomavirüs

TANI

LÜTFEN MİKROSKOPİK TARIFI OKUYUNUZ, böbrek , iğne biyopsisi.



**ANTİVİRAL Mİ
BAŞLASAK?**

Tedavi azaltılması

İmmünsupresyonun

- 1- Kalsinörin inhibitörünün %25-50 azaltılması
- 2- Antiproliferatif ilaçların %50 azaltılması
- 3- Antiproliferatif ilaçların kesilmesi

- 1- Antiproliferatif ilaçların %50 azaltılması
- 2- Kalsinörin inhibitörünün %25-50 azaltılması
- 3- Antiproliferatif ilaçların kesilmesi

- Takrolimus < 6 ng/mL
- Siklosporin < 150 ng/mL
- Sirolimus < 6 ng/mL
- MMF günlük doz \leq 1000 mg



DÜŞÜK DOZ



REJEKSİYON



GREFT KAYBI

YÜKSEK DOZ



BK VİREMİSİ



BK NEFROPATİSİ



İmmünsupresyonun azaltılması rağmen devam eden viremi varlığında

Sidofovir

Leflunomid

IVIG

Florokinolonlar???

Helikaz üzerinden antiBKV etkileri olduğu belirtilse de 2 RCT faydası olmadığını göstermiştir

**PyVAN nedeniyle greft kaybı gelişen
hastaya tekrar böbrek
transplantasyonu yapılabilir mi?
BKV replikasyonu olmadığından eminisen**



Önce transplante edilen böbrek çıkarılsın mı?

Net öneri yok

Bir çalışmada vakaların %50'sinde çıkarılmış fakat rekürren BKV replikasyonuna etkisi olmamış.

Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus associated nephropathy: Just do it? Am J Transplant 2006; 6: 7–9.

Hastamıza ne oldu?

6 hafta gansiklovir tedavisi, sonrasında 3 ay süre ile sekonder proflaksi

BKV nefropatisi için tüm immünsupresif ajanlarının dozu azaltıldı

Kreatinin değeri 1. ayın sonunda normale döndü

İmmünsupresif dozu tekrar hiç arttırılmadı

Tedavi sırasında 2-4 hafta ara ile izlem





**NO
COMFORT
ZONE**



It's worth the risk





www.facebook.com/WantedKidneyDonor

Cartoon by Hicabi

The only gift is a portion of thyself. ~ Ralph Waldo Emerson

TEŞEKKÜRLER...