

CMV infeksiyonu tedavi yaklaşımları

Dr. Kemalettin ÖZDEN

Cytomegalovirus (CMV)

- Bir herpes virüstür
- Erişkinlerin yaklaşık %50-90'ı CMV ile infektidir
- İmmünkompetan hastada primer infeksiyon genellikle asemptomatiktir (mononükleoz benzeri hastalık)
- Genellikle ömür boyu latent infeksiyon şeklinde kalır
- Latent infeksiyon sağlıklı immün sistem tarafından iyi kontrol edilir
- Sağlıklı bireylerde reaktivasyon nadirdir

Bulaş materyali

- Konjenital
- Cinsel ilişki
- Kan transfüzyonu
- Anne sütü
- Tükürük
- İdrar
- Semen
- Kan

İmmümkompromize hastada CMV infeksiyonu

- SOT
- KİT
- HIV/AIDS
- İmmünsüpresif tedavi alan diğer hastalar
- CMV pnömoni, hepatit, kolit, retinit vd.

CMV infeksiyonunun tanısı

- Antijenemi testi, pp65 CMV-antijeni
- Viral kültür
- PCR, CMV DNA ölçümü
- Biopsi, intranükleer inklüzyon cisimlerinin gösterilmesi
- Radyoloji, CMV pnömoni.

CMV-Tanımlar

- **CMV infeksiyonu:** Semptomların yokluğunda CMV replikasyonunun PCR ya da antijenemi varlığı ile gösterilmesi
- **CMV sendromu:** Ateş $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, kırgınlık, miyalji, lökopeni $\leq 3500/\mu\text{l}$, nötropeni $\leq 1,500/\mu\text{l}$, ve/veya trombositopeni $< 100,000/\mu\text{l}$
- **CMV hastalığı:** Doku ve organ tutulumu ile kendini gösteren bir klinik durumdur (pnömoni, gastrointestinal hastalık (gastrit, kolit, esofagial ülser vb), hepatit, pankreatit, nefrit, sistit, miyokardit, retinit, santral sinir sistemi hastalığı (menenjit, ensefalit, transvers miyelit, Guillain-Barré Sendromu, periferik nöropati)

CMV-Tanımlar

- **Primer infeksiyon:** Daha önce CMV negatif olduğu bilinen hastada CMV infeksiyonu saptanması
- **Sekonder (Reaktivasyon) infeksiyon:** Seropozitif bir kişide endojen latent infeksiyonun reaktivasyonu
 - İmmünsüpresif tedavi alan (Kronik lenfositik lösemi, solid organ transplantasyonu, KİT) ve HIV'li hastalarda.
 - Transplantasyon öncesi alıcının CMV (IgG) pozitif ve donör seronegatif olmalıdır (D-/R+).
- **Superinfeksiyon:** Hem alıcı hem de kan ya da doku vericisinin CMV seropozitif olması durumunda (D+/R+)

Tanımlar-Geç başlangıçlı CMV hastalığı

- Geç başlangıçlı CMV hastalığı seropozitif allograft alıcılarının % 15-20'sinde görülür
- KHN'den sonra 4-12 ay arasında
- **Risk faktörleri:**
 - Transplantasyon sonrası ilk üç ay içinde CMV infeksiyonu,
 - Kronik graft-versus-host disease (GVHD),
 - CD4 sayısının 50 hücre/mm³ altında olması,
 - CMV spesifik T hücre immünitesinde azalma

- Boeckh MJ, et al. *Transplant Infections*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2003.p. 277-397
- Boeckh M. *Hematology* 2011; 305-309

Tanımlar-Preemptif tedavi

- PCR ile CMV DNA seri ölçümüne dayalı (immünkompromize hastada haftada en az bir kez)
- Replikasyon pozitif saptandığında semptomlara bakılmaksızın tedavi
- Belirlenmiş bir eşik değeri

• Paya CV, et al. *Transplant Infections. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers; 2003.p. 298-325*

Tanımlar-Profilaksi

- Belirli hastalara belirlenmiş sürelerde (genelde 3-12 ay arasında) antiviral verilmesi

Hybrid therapy: 2-4 hafta gibi kısa süreli profilaksi sonrasında preemptif yaklaşım için CMV monitörizasyonu

•

•

Solid Organ Transplantasyonu (SOT)

TABLE 2 Clinical manifestations and impact of CMV infection after solid organ transplantation

Clinical Infectious Diseases

Raymund Division of Department

Effect^a

Direct effects

- CMV syndrome—most common clinical manifestation
- Tissue-invasive CMV disease
 - Gastrointestinal disease—most common organ involvement
 - Allograft infection
 - Hepatitis
 - Pneumonitis
 - Nephritis
 - Pancreatitis
 - Carditis
 - CNS disease
 - Retinitis (rare)
 - Others (any organ can be infected by CMV)
- Multiorgan disease
- Mortality

Indirect effects

- Acute allograft rejection
- Chronic allograft rejection
 - bronchiolitis obliterans
 - Coronary vasculopathy
 - Tubulointerstitial fibrosis
 - Vanishing bile duct syndrome
- Opportunistic and other infections
 - Fungal superinfection
 - Bacterial superinfection
 - Epstein-Barr virus-associated PTLD
 - Hepatitis C recurrence
 - Infections with other viruses (e.g., HHV-6 and HHV-7)
- Increased risk of death

cytomegalovirus

Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA²

^aCMV, cytomegalovirus; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disease; CNS, central nervous system.

Special Article

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

**R. R. Razonable^{a,*}, A. Humar^b and the AST
Infectious Diseases Community of Practice**

rized into (1) CMV syndrome, which manifests as fever and/or malaise, leukopenia or thrombocytopenia, and (2) tissue-invasive CMV disease (e.g. gastrointestinal

Special Article

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

R. R. Razonable^{a,*}, A. Humar^b and the AST
Infectious Diseases Community of Practice

rized into (1) CMV syndrome, which manifests as fever
and/or malaise, leukopenia or thrombocytopenia, and
(2) tissue-invasive CMV disease (e.g. gastrointestinal

- Tüm donörler ve transplant adayları transplantasyon öncesi CMV serolojisi açısından taranmalıdır
- Serolojik test olarak CMV-IgG tercih edilir
- Primer infeksiyon şüphesi hariç potansiyel yanlış pozitif sonuçlarından ötürü CMV-IgM ölçümü tavsiye edilmez
- Rejeksiyon sırasında kullanılan anti lenfositik tedavilerle CMV hastalığı riski artar

Special Article

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

R. R. Razonable^{a,*}, A. Humar^b and the AST
Infectious Diseases Community of Practice

rized into (1) CMV syndrome, which manifests as fever
and/or malaise, leukopenia or thrombocytopenia, and
(2) tissue-invasive CMV disease (e.g. gastrointestinal

- **Tanı Önerileri:**
- CMV hastalığının tanısında kan ve idrar kültürü yönteminin yararı kısıtlıdır
- CMV QNAT ve pp65 antijenemi, CMV hastalığı tanısında hızlı testler olarak kullanılmalıdır
- CMV QNAT ve pp65 antijenemi, antiviral yanıtın değerlendirilmesi için haftada bir kez test edilmelidir
- CMV QNAT ve pp65 antijenemi, eğer preemptif yaklaşım uygulanacaksa riski belirlemek amacıyla haftada bir kez bakılmalıdır
- CMV QNAT testinin kalibrasyonu DSÖ standartlarına uygun olarak yapılmalıdır
- Invazif CMV hastalığı şüphesinde QNAT ve pp65 antijeni negatifse doku biyopsisi ve histopatolojik inceleme ile konfirme edilmelidir

Special Article

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

R. R. Razonable^{a,*}, A. Humar^b and the AST
Infectious Diseases Community of Practice

rized into (1) CMV syndrome, which manifests as fever and/or malaise, leukopenia or thrombocytopenia, and (2) tissue-invasive CMV disease (e.g. gastrointestinal

Table 1: Characteristics of antiviral prophylaxis and preemptive therapy

	Prophylaxis	Preemptive therapy
Efficacy	Yes: large randomized trials	Yes: smaller trials; fewer D+/R-
Ease	Relatively easy to coordinate	More difficult to coordinate Viral load thresholds not standardized
Late-onset CMV disease	Occurs commonly in CMV D+/R- transplant recipients	Occurs much less commonly
Cost	Higher drug costs	Higher laboratory costs
Toxicity	Greater drug toxicity (myelosuppression)	Potential for less drug toxicity with shorter courses of antivirals
Indirect effects (graft loss, mortality and opportunistic infections)	Positive impact based on meta-analyses and limited comparative trials	Very limited data that preemptive therapy affects indirect effects
Drug resistance	Yes	Yes



Table 2: Antiviral drugs for CMV prevention and treatment in solid organ transplant recipients

Drug	Treatment ¹	Prophylaxis	Comments on use and toxicity
Valganciclovir	900-mg ² p.o. twice daily	900 mg ² p.o. once daily	Ease of administration Leukopenia is major toxicity
Oral Ganciclovir	NOT recommended	1 g p.o. three times daily	Low oral bioavailability High pill burden Leukopenia and risk of resistance development NOT recommended for preemptive therapy
IV Ganciclovir	5-mg/kg IV every 12 h	5 mg/kg IV once daily	Intravenous access and complications Leukopenia is major toxicity
Valacyclovir	NOT recommended	2 g p.o. four times daily	Use in kidney transplant recipients only NOT recommended for heart, liver, pancreas, lung, intestinal and composite tissue transplant recipients High pill burden High risk for neurologic adverse effects NOT recommended for preemptive therapy
Foscarnet	60 mg/kg IV every 8 h (or 90 mg/kg every 12 h)	NOT recommended	Second-line agent for treatment Highly nephrotoxic Used for UL97-mutant ganciclovir-resistant CMV disease NOT recommended for preemptive therapy
Cidofovir	5 mg/kg once weekly × 2 then every 2 weeks thereafter	NOT recommended	Third-line agent Highly nephrotoxic Used for UL97-mutant ganciclovir-resistant CMV disease NOT recommended for preemptive therapy

CMV-immune globulin has been used by some centers as an adjunct to antiviral prophylaxis, especially in heart and lung transplant recipients. The efficacy of this approach is debatable.

The doses of the antiviral drugs are for adults and should be adjusted based on renal function.

¹These treatment doses are also recommended for preemptive therapy of asymptomatic CMV replication. Foscarnet, valacyclovir, oral ganciclovir and cidofovir are not recommended for preemptive therapy.

²Pediatric valganciclovir dose is $\text{mg} = 7 \times \text{BSA} \times \text{Creatinine clearance}$.

Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients

C. Lumberras¹, O. Manuel², O. Len³, I. J. M. ten Berge⁴, D. Sgarabotto⁵, H. H. Hirsch^{6,7} on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

1) Infectious Diseases Unit, Hospital '12 de Octubre', Instituto de Investigación (i+12), Madrid, Spain, 2) Infectious Diseases Service and Transplantation Center, University Hospital (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 3) Department of Infectious Diseases, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, 4) Renal Transplant Unit, Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, 5) Infectious and Tropical Diseases Division, Padova University Hospital, Padova, Italy, 6) Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel and 7) Transplantation and Clinical Virology, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland

Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients

C. Lumberras¹, O. Manuel², O. Len³, I. J. M. ten Berge⁴, D. Sgarabotto⁵, H. H. Hirsch^{6,7} on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

1) Infectious Diseases Unit, Hospital '12 de Octubre', Instituto de Investigación (i+12), Madrid, Spain, 2) Infectious Diseases Service and Transplantation Center, University Hospital (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 3) Department of Infectious Diseases, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, 4) Renal Transplant Unit, Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, 5) Infectious and Tropical Diseases Division, Padova University Hospital, Padova, Italy, 6) Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel and 7) Transplantation and Clinical Virology, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland

- SOT hastalarında antiviral profilaksi ya da preemptif tedavi stratejilerinden biri kullanılmalıdır
- Akciğer, intestinal transplantasyonlular ve CMV D+/R- hastalar ile antilenfositik tedavi uygulanan hastalarda antiviral **profilaksi** tercih edilmelidir
- Akciğer ve intestinal transplantasyonda antiviral profilaksi süresi en az 6-12 ay olmalıdır
- Böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonu sonrası 3-6 ay profilaksi uygulanmalıdır

Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients

C. Lumberras¹, O. Manuel², O. Len³, I. J. M. ten Berge⁴, D. Sgarabotto⁵, H. H. Hirsch^{6,7} on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

1) Infectious Diseases Unit, Hospital '12 de Octubre', Instituto de Investigación (i+12), Madrid, Spain, 2) Infectious Diseases Service and Transplantation Center, University Hospital (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 3) Department of Infectious Diseases, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, 4) Renal Transplant Unit, Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, 5) Infectious and Tropical Diseases Division, Padova University Hospital, Padova, Italy, 6) Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel and 7) Transplantation and Clinical Virology, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland

- Valgansiklovir ya da IV gansiklovir tedavide ilk seçenek olarak kullanılmalıdır
- Valgansiklovir hayatı tehdit eden ciddi hastalık durumunda tercih edilmemelidir
- IV gansikloviri takip ederek valgansiklovir ardışık tedavisi alternatif strateji olarak kullanılabilir
- Üç haftalık uygun kullanıma rağmen CMV hastalığında progresyon ve viral yükte düşme olmaması ya da yükselmesi gansiklovir direncini düşündürmelidir
- Foscarnet alternatif tedavide ilk düşünülmesi gereken ilaçtır

Transplantasyonda CMV infeksiyon riski

Donör	Alıcı	Type	Risk
D+	R-	primer	Yüksek
D-	R+	reaktivasyon	Orta
D+	R+	süperinfeksiyon	Orta/yüksek
D-	R-	Bulaş riski	Bulaş riski

Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

*Camille N. Kotton,^{1,8} Deepali Kumar,² Angela M. Caliendo,³ Anders Åsberg,⁴
Sunwen Chou,⁵ Lara Danziger-Isakov,⁶ and Atul Humar,⁷
on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

Cytomegalovirus (CMV) continues to be one of the most common infections after solid-organ transplantation, resulting in significant morbidity, graft loss, and adverse outcomes. Management of CMV varies considerably among transplant centers but has become more standardized by publication of consensus guidelines by the Infectious Diseases Section of The Transplantation Society. An international panel of experts was reconvened in October 2012 to revise and expand evidence and expert opinion-based consensus guidelines on CMV management, including diagnostics, immunology, prevention, treatment, drug resistance, and pediatric issues. The following report summarizes the recommendations.

Keywords: Cytomegalovirus, CMV, Ganciclovir, Prevention, Prophylaxis, Resistance, Treatment, Valganciclovir.

(Transplantation 2013;96: 333–360)

Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

*Camille N. Kotton,^{1,8} Deepali Kumar,² Angela M. Caliendo,³ Anders Åsberg,⁴
Sunwen Chou,⁵ Lara Danziger-Isakov,⁶ and Atul Humar,⁷
on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

- Profilaksi ya da preemptif tedavi stratejilerinden biri tercih edilebilir
- D+/R-, böbrek ve karaciğer nakli hastalarında profilaksi ya da preemptif yöntemlerden biri kullanılabilir
- Organ nakli kliniğine kontrol için hastanın gelişinde güçlükler olacak ise profilaksi tercih edilebilir
- D+/R-, mevcut veriler kalp ve akciğer naklinde profilaksinin, preemptif tedaviye göre greft yaşamı ve klinik sonuçlar açısından daha yararlı olduğunu göstermektedir
- Pankreas, intestinal, kompozit doku allotransplantasyonunda preemptif tedavi için veriler yeterli değildir
- Bu durumda profilaksi tercih edilebilir

Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

Camille N. Kotton,^{1,8} Deepali Kumar,² Angela M. Caliendo,³ Anders Åsberg,⁴ Sunwen Chou,⁵ Lara Danziger-Isakov,⁶ and Atul Humar,⁷ on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group

TABLE 5. Comparison of prophylaxis versus preemptive therapy

	Prophylaxis	Preemptive therapy
Early CMV DNAemia	Rare	Common
Prevention of CMV disease	Good efficacy	Good efficacy (less optimal in high-risk populations)
Late CMV (infection/disease)	Common	Rare
Resistance	Uncommon	Uncommon
Ease of implementation	Relatively easy	More difficult
Other herpes viruses	Prevents HSV, VZV	Does not prevent
Other opportunistic infections	May prevent	Unknown
Cost	Drug costs	Monitoring costs
Safety	Drug side effects	Less drug toxicity
Prevention of rejection	May prevent	Unknown
Graft survival	May improve	May improve



Hematopoetik kök hücre nakli (KHN)



Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

*Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

KHN

- CMV infeksiyonu en sık reaktivasyon şeklinde karşımıza çıkar (D+/R- % 30, transplant öncesi seropozitif hastada % 80).

**Guidelines for Preventing Infectious Complications
among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:
A Global Perspective**

*Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

- Tüm seropozitif allojenik kemik iliği nakli alıcıları ve CMV seropozitif donörü olan hastalar CMV hastalığını önleyici stratejilerinden birini uygulamalıdır
- Allojenik alıcılarda profilaksi ya da preemptif tedavi yaklaşımının hangisinin seçileceği, hekimin risk ve yarar değerlendirmesi, hastanın özelliği ve hastanenin viroloji laboratuvarının destek durumuyla ilişkilidir

Preemptif tedavi: < 100 gün transplant sonrası

- CMV infeksiyonunun kanıtı olarak CMV antijenemi ya da CMV DNA (PCR) saptanan tüm allojenik KHN hastaları preemptif tedavi almalıdır

Preemptif tedavi: > 100 gün transplant sonrası

- CMV antijenemi ya da PCR ile ardışık en az iki kez viremi saptanması durumunda
 - Tüm allojenik KHN alıcıları
 - GVHD için steroid kullanan hastalar
 - KHN sonrası 100 günden az profilaksi alan hastalar

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

*Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

First Choice

Ganciclovir, 5mg/kg/dose, intravenously (i.v.)

Allogeneic HCT(all ages):

Induction: Twice daily for 7-14 days.

Maintenance: Daily if CMV is still detectable and declining and continue until the indicator test is negative

Note: Minimum total induction and maintenance treatment is 2 weeks when 14 days of twice daily is used and 3 weeks when a 7-day induction course is used (AI)

Autologous HCT (all ages):

Induction: Twice daily for 7 days

Maintenance: Continue daily until the indicator test is negative but a minimum of 2 weeks (BII)

Note: CMV detection methods should be negative when therapy is stopped

Alternatives

Note: Criteria for duration of induction and maintenance doses are the same as those listed for Ganciclovir

Foscarnet, i.v. (AI)

Induction: 60 mg/kg twice daily

Maintenance: 90 mg/kg daily

Valganciclovir (oral)

(persons >40 kg with good oral intake)
(BII)

Induction: 900 mg twice daily

Maintenance: 900 mg daily

Cidofovir, i.v. (CII)

Induction: 5 mg/kg per week for 2 doses

Maintenance: 5 mg/kg every other week
(prehydration and probenecid needed as per package insert)

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

- CMV seropozitif otolog alıcılarda CMV hastalığını önlemek için profilaksi **önerilmez**
- Belirli otolog KHN alıcılarında CMV hastalığı için artmış risk bulunabilir
 - Total vücut ışınlaması (TBI)
 - T hücre depleasyonu
 - Altı ay içinde alemtuzumab, fludarabine, 2-chlorodeoxyadenosine (CDA) kullanan hastalar.
- Bu hastalara posttransplant 60 güne kadar preemtif yaklaşım uygulanabilir
- Yüksek düzey CMV antijenemi ve CMV DNA saptanması durumunda otolog hastalar 2 hafta gansiklovir ya da foscarnet almalıdır

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Vincent Emery,¹ Mark Zuckerman,² Graham Jackson,³ Celia Aitken,⁴ Husam Osman,⁵ Anthony Pagliuca,⁶ Mike Potter,⁷ Karl Peggs,⁸ and Andrew Clark⁹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

¹Department of Virology, University College London School of Life and Medical Sciences, London, ²Department of Virology, King's College Hospital, London, ³Department of Haematology, Freeman Road Hospital, Newcastle, ⁴West of Scotland specialist virology centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, ⁵Birmingham HPA Laboratory, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, ⁶Department of Haematology, King's College Hospital, London, ⁷Section of Haemato-oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, ⁸Department of Haematology, University College London Hospitals, London, and ⁹Blood and Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Vincent Emery,¹ Mark Zuckerman,² Graham Jackson,³ Celia Aitken,⁴ Husam Osman,⁵ Anthony Pagliuca,⁶ Mike Potter,⁷ Karl Peggs,⁸ and Andrew Clark⁹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

¹Department of Virology, University College London School of Life and Medical Sciences, London, ²Department of Virology, King's College Hospital, London, ³Department of Haematology, Freeman Road Hospital, Newcastle, ⁴West of Scotland specialist virology centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, ⁵Birmingham HPA Laboratory, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, ⁶Department of Haematology, King's College Hospital, London, ⁷Section of Haemato-oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, ⁸Department of Haematology, University College London Hospitals, London, and ⁹Blood and Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK

- Tüm potansiyel kök hücre nakli alıcılarına CMV IgG testi yapılmalıdır.
- Başlangıçta optimum HLA uyumu sağlanmalıdır, mümkünse CMV IgG negatif alıcı için yine negatif verici seçilmelidir
- Donör ve verici başlangıç CMV IgG negatif bulursa bile pretransplant dönemde test tekrarlanmalıdır
- Donör ve alıcının CMV IgG negatif olması durumunda yapılan transfüzyonlara bağlı olarak da post transplant CMV enfeksiyonu meydana gelebilir

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Vincent Emery,¹ Mark Zuckerman,² Graham Jackson,³ Celia Aitken,⁴ Husam Osman,⁵ Anthony Pagliuca,⁶ Mike Potter,⁷ Karl Peggs,⁸ and Andrew Clark⁹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

¹Department of Virology, University College London School of Life and Medical Sciences, London, ²Department of Virology, King's College Hospital, London, ³Department of Haematology, Freeman Road Hospital, Newcastle, ⁴West of Scotland specialist virology centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, ⁵Birmingham HPA Laboratory, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, ⁶Department of Haematology, King's College Hospital, London, ⁷Section of Haemato-oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, ⁸Department of Haematology, University College London Hospitals, London, and ⁹Blood and Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK

- KHN hastalarında primer profilakside toksisitesi nedeniyle gansiklovir genellikle önerilmez
- Primer profilakside asiklovir ya da valasiklovir sadece kanda CMV monitörizasyonu yapılması koşuluyla uygulanabilir
- Valasiklovir ve valgansiklovir sekonder profilakside CMV monitörizasyonu yapılması durumunda tercih edilebilir
- CMV enfeksiyonu profilaksisi için intravenöz immünglobulin **önerilmez**
- PCR (Real time quantitative polymerase chain reaction) CMV DNA monitörizasyonunda tercih edilmelidir
- CMV yükü monitörizasyonu KHN sonrası ilk üç ayda haftada en az bir kez yapılmalıdır

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Vincent Emery,¹ Mark Zuckerman,² Graham Jackson,³ Celia Aitken,⁴ Husam Osman,⁵ Anthony Pagliuca,⁶ Mike Potter,⁷ Karl Peggs,⁸ and Andrew Clark⁹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

¹Department of Virology, University College London School of Life and Medical Sciences, London, ²Department of Virology, King's College Hospital, London, ³Department of Haematology, Freeman Road Hospital, Newcastle, ⁴West of Scotland specialist virology centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, ⁵Birmingham HPA Laboratory, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, ⁶Department of Haematology, King's College Hospital, London, ⁷Section of Haemato-oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, ⁸Department of Haematology, University College London Hospitals, London, and ⁹Blood and Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK

- Kronik graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve uzamış T hücre yetmezliği durumunda CMV viral yük monitörizasyonu 6-12 ay devam etmelidir
- Her transplant merkezi risk durumlarını, viral yük eşik değerlerini ve PCR metodunu standardize ve kendine uygun şekilde adapte etmelidir

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Vincent Emery,¹ Mark Zuckerman,² Graham Jackson,³ Celia Aitken,⁴ Husam Osman,⁵ Anthony Pagliuca,⁶ Mike Potter,⁷ Karl Peggs,⁸ and Andrew Clark⁹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

¹Department of Virology, University College London School of Life and Medical Sciences, London, ²Department of Virology, King's College Hospital, London, ³Department of Haematology, Freeman Road Hospital, Newcastle, ⁴West of Scotland specialist virology centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, ⁵Birmingham HPA Laboratory, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, ⁶Department of Haematology, King's College Hospital, London, ⁷Section of Haemato-oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, ⁸Department of Haematology, University College London Hospitals, London, and ⁹Blood and Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK

- Gansiklovir preemptif tedavide ilk tercih edilmesi gereken antiviral ajandır
- Gastrointestinal absorpsiyonu iyi olduğu için valgansiklovir alternatif olarak tercih edilebilir
- Foscarnet başlangıç tedavide gansiklovire bağlı nütropeni gelişimi ya da tedavi başarısızlığı durumunda kullanılabilir
- Preemptif tedavide cidofovir üçüncü basamak tedavi olarak kabul edilmelidir. Gansiklovir ve foscarnete intolerant hastalarda tercih edilir

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Vincent Emery,¹ Mark Zuckerman,² Graham Jackson,³ Celia Aitken,⁴ Husam Osman,⁵ Anthony Pagliuca,⁶ Mike Potter,⁷ Karl Peggs,⁸ and Andrew Clark⁹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

¹Department of Virology, University College London School of Life and Medical Sciences, London, ²Department of Virology, King's College Hospital, London, ³Department of Haematology, Freeman Road Hospital, Newcastle, ⁴West of Scotland specialist virology centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, ⁵Birmingham HPA Laboratory, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, ⁶Department of Haematology, King's College Hospital, London, ⁷Section of Haemato-oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, ⁸Department of Haematology, University College London Hospitals, London, and ⁹Blood and Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK

- İlk seçenek ilaçlarla yapılan preemptif tedavi esnasında kanda CMV viral yük 1 log₁₀ artış gösterirse direnç durumu göz önünde bulundurulmalı ve alternatif ilaçlar düşünülmelidir
- CMV hastalığının yönetimi multidisiplinerdir
- CMV hastalığı durumunda gansiklovir ya da foscarnet monoterapisi ve intravenöz immünglobulin ile tedavi edilmelidir
- Preemptif tedavi alırken gelişen CMV hastalığında ya da klinik progresyonda ilaç direnç testleri yapılmalı, ilaç dozu artırılmalı ve/veya kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.
- Eğer mümkünse immünsüpresyon ve özellikle steroid dozları düşürülmelidir

Allogeneic SCT patients

Tüm allojenik KHN hastaları en az haftada bir kez ya CMV antijenemi ya da CMV DNA ölçümü ile monitörize edilmelidir.

Preemptif tedavi için PCR ile CMV DNA başlangıç düzeyleri bilinmelidir

Monitörizasyon süresi en az 100 gün olmalıdır

Akut ya da kronik GVHD

Erken CMV reaktivasyonunda

Uyumsuz donör

Monitörizasyon süresi uzatılmalıdır



Preemptive therapy – Allo SCT

Allojenik KHN hastalarında CMV antijeni ve CMV DNA ölçümü preemtif tedaviyi yönlendirmede etkilidir (AI)

İntravenöz gansiklovir ya da foscarnet ilk seçilecek ilaçlardır (AI)

Valgansiklovir düşük riskli hastalarda (GVHD'li hastalar hariç) intravenöz ilaçlar yerine kullanılabilir



Second and third line preemptive therapy

Primer ilaçların yerine alternatif ilaçlar da seçilmiş durumlarda kullanılabilir (AI)

Cidofovir ikinci tercih ilaç olarak kullanılabilir ama renal fonksiyonların yakın takibi gerekir

Gansiklovir ve foscarnet kombinasyonu alternatif olarak denenebilir

Maribavir, leflunamide ve artesunate üçüncü sırada tercih edilecek ilaçlardır



Other hematology patients

Yüksek riskli otolog KHN hastalarının monitörizasyonu yararlı olabilir

Diğer hematoloji hastalarının rutin monitörizasyonu **gerekli değildir**

T hücre süpresyon tedavisi alanlar

CMV seronegatif olup granülosit transfüzyonu alan ve açıklanamayan semptomlara sahip hastalarda CMV düşünülmelidir

CMV prophylaxis – Allo SCT

CMV hastalığı için yüksek risk taşıyan allojenik KHN hastalarında IV gansiklovir etkili bir profilaksi stratejisidir

Asiklovir ya da valasiklovir profilakside kullanılabilir

İmmünglobulin kullanımının yeri yoktur



CMV prophylaxis – patients treated with alemtuzumab

Alemtuzumab alan hastalarda valgansiklovir profilaksisi semptomatik CMV infeksiyonunu azaltmak için etkilidir

Yarar zarar oranı iyi gözetilmelidir



CMV prophylaxis patients with other hematological malignancies

Rutin antiviral profilaksi **önerilmez**



Treatment of symptomatic infections

Allojenik KHN hastalarında IV gansiklovir ya da foscarnet ilk seçilecek ilaçlardır

Diğer hastalarda (alemtuzumab kullanan vs) valgansiklovir düşünülebilir



Treatment of CMV pneumonia

Antiviral tedavi olarak gansiklovir tercih edilir

Foscarnet, gansiklovir yerine kullanılabilir

Antiviral tedaviye immün globulin eklenebilir

Cidofovir ya da foscarnet kombinasyon olarak gansiklovire eklenebilir



Treatment of other types of CMV disease

CMV hastalığının pnömoni dışındaki diğer tiplerinde tedavide IV gansiklovir ya da foscarnet kullanılır

İmmün globulin eklenmesi tavsiye **edilmez**

Cidofovir ya da foscarnet kombinasyon için gansiklovir ile kullanılabilir



HIV/AIDS

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents



Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,
the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association
of the Infectious Diseases Society of America

HIV/AIDS-CMV riski

- Antiretroviral tedavi (ART) almamış ya da yanıtızsız hastalarda
- CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³
- Öncesinde fırsatçı infeksiyon varlığı,
- Yüksek düzey CMV viremisi
- HIV RNA düzeyi ($>100,000$ kopya/mL).

HIV/AIDS-CMV retinit

- Retinit en sık görülen CMV hastalığı
- Potent ART öncesi %30
- CMV hastalığı insidansı ART ile % 95 azaldı
- Kolit %5-10 oranında
- CMV pnömonisi yaygın değil
- CMV nörolojik hastalık, demans, ventriküloensefalit, poliradikülomiyelopati

HIV/AIDS-CMV Öneriler

- ART alan HIV'li hastalarda CMV gerçek insidansı bilinmemektedir
- Valgansiklovir profilaksisi **önerilmez**
- Hastalar retinit semptomları açısından eğitilmeli
- 3-4 ayda bir göz hekimi tarafından muayene edilmeli

HIV/AIDS-CMV Tedavi

- Oral valgansiklovir **(AI)**, intravenous **(IV)** ganciclovir **(AI)**, IV ganciclovir takiben oral valgansiklovir **(AI)**, IV foscarnet **(AI)**, IV cidofovir **(BI)** CMV retiniti tedavisi
- Sistemik tedavi günde iki kez 14-21 gün (indüksiyon) devam tedavisi immün rekonstitüsyona kadar

HIV/AIDS-Diğer CMV infeksiyonlarının tedavisi

- Kolit ve özofajit hastalarında 21-42 gün anti-CMV tedavi
- Ya da Semptomlar kaybolana kadar
- IV gansiklovir genelde tercih edilir
- Hasta oral alıyorsa tedavi valgansiklovire değiştirilebilir
- Foscarnet alternatif tedavide kullanılabilir
- Oral valgansiklovir hafif olgularda tercih edilir
- HIV'li hastalarda CMV pnömonisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır, IV gansiklovir ve alternatif olarak foscarnet tercih edilebilir
- Tedavi süreleri ile ilgili veriler belirlenmiş değildir
- CMV hastalığının bütün tiplerinin tedavisi için ART tedavinin optimizasyonu önemlidir



*World Journal of
Gastroenterology*

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2030

World J Gastroenterol 2016 February 14; 22(6): 2030-2045
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy

Sylvie Pillet, Bruno Pozzetto, Xavier Roblin

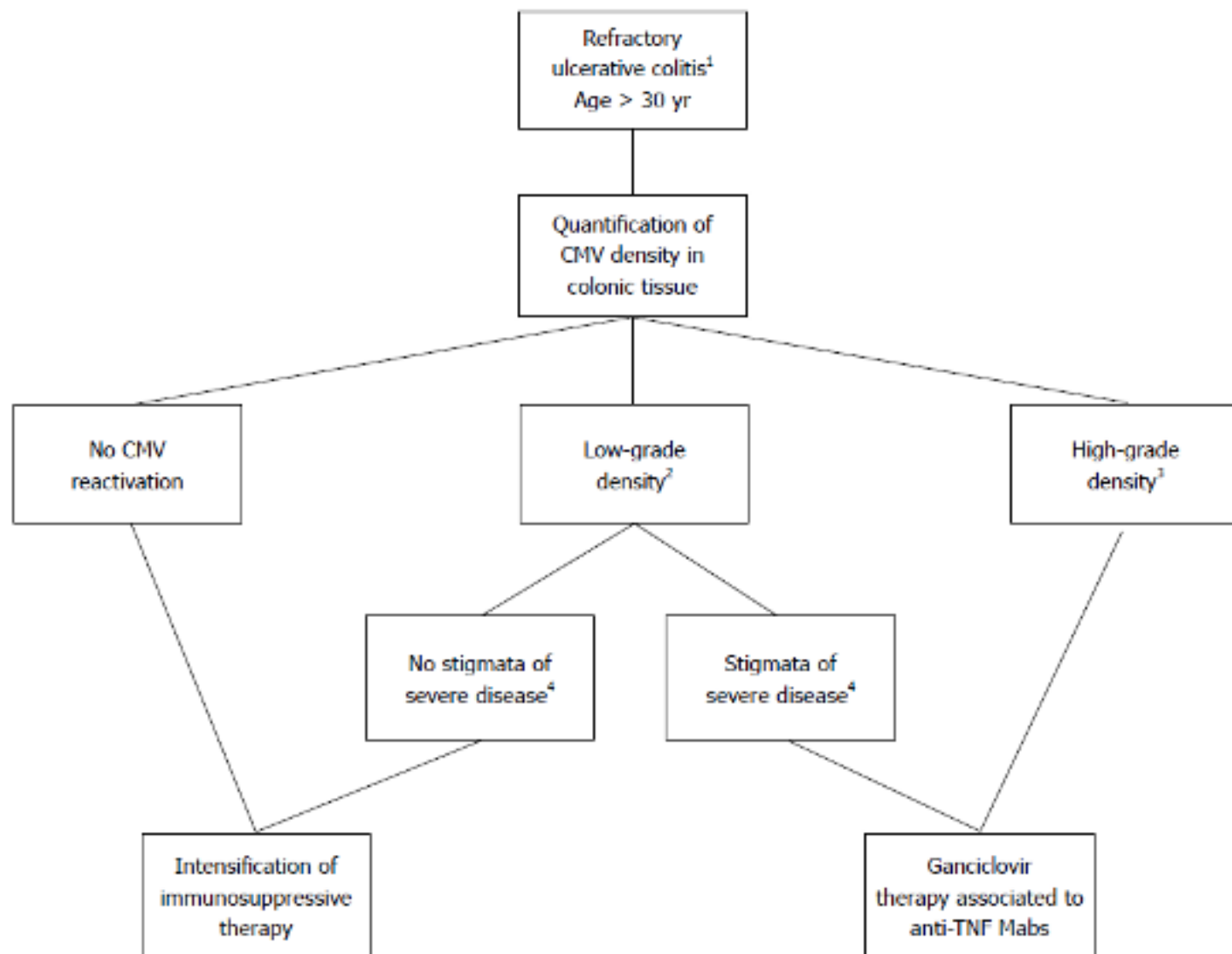


Figure 2 Therapeutic algorithm for the intake of flare-ups of refractory ulcerative colitis in patients aged > 30 years according to the quantification of cytomegalovirus density in colonic tissue. ¹Defined by steroid resistance or immunosuppressive treatment or anti-TNF drugs; ²Defined by quantification of CMV DNA in intestinal tissue of 10-250 copies/mg of inflamed tissue or low-grade CMV density by IHC in biopsy specimens (4 inclusions or less); ³Defined by quantification of CMV DNA in intestinal tissue of > 250 copies/mg of inflamed tissue or high-grade CMV density by IHC in biopsy specimens (more than 4 inclusions); ⁴Defined by a need for hospitalization and a Lichtiger score > 10. CMV: Cytomegalovirus; IHC: immunohistochemistry; TNF: Tumor necrosis factor.

Sonuç

- Risk durumları belirlenmeli
- Allojenik KHN ve SOT yapılacak hastalara ve vericilere CMV-IgG bakılmalıdır
- Profilaksi ya da preemptif yaklaşımdan birine karar verilmeli
- CMV pnömonisinde antiviral tedaviye ek olarak CMV immünglobulin verilebilir
- Diğer CMV hastalığı tiplerinde immünglobulin önerilmez

Sonuç

- CMV immünglobulin profilakside kullanılmaz
- HIV/AIDS hastalarında rutin profilaksi gerekli değildir
- Tedavide ilk seçenek ilaçlar IV gansiklovir ve foscarnettir.

Doğum Öncesi

Yaşam çizgisi

Ölüm sonrası



Mitoloji
Din
Psikoloji
Kolektif
Bilinçdışı
İntrauterin
hastalıklar
vs.

CMV
Primer
enfeksiyon

Latent enfeksiyon
dönemi

Mikrobiyota
Latent enfeksiyon ajanları
Ölünce birlikte götürdüğümüz ya da
bizimle gelen dostlarımız

Metafizik
Dini
argümanlar
Mitoloji
Kadim
inançlar
Şamanizm
vs.

**Interference
Light and Dark Fringes**

