

CMV enfeksiyonu yönetimi

Doku ve organ nakli olgularında

Dr. Öznur Ak

SBÜ Kartal Dr. Lütü Kirdar Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Tarihçe

1954 : Murray ilk başarılı böbrek nakli (identik ikiz)

1967: Starzl ilk KC nakli

1967 : Barnard kalp nakli

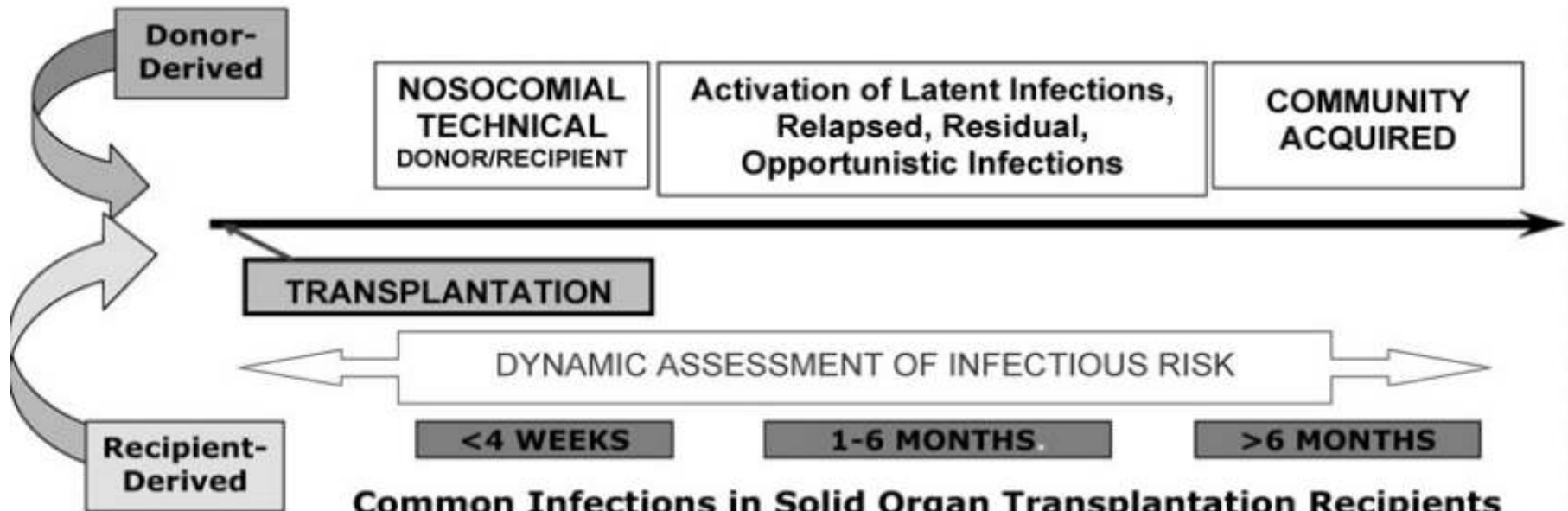
1968: Thomas KI nakli

1975: Prof.Dr. Mehmet Haberal (böbrek)

Günümüzde kalp, akciğer, böbrek, ince barsak, el, yüz ...

The Timeline of Post-Transplant Infections

Modified from ¹⁻³

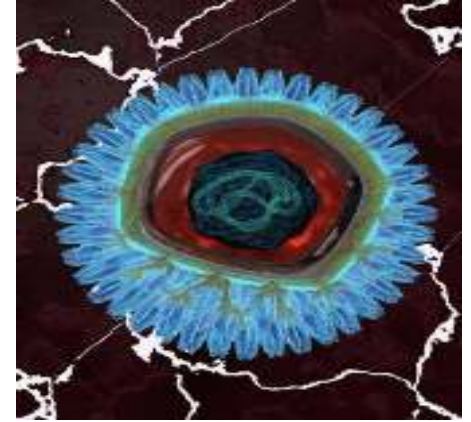


Common Infections in Solid Organ Transplantation Recipients

<p>Antimicrobial-resistant species:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA • VRE • Candida species (non-albicans) <p>Aspiration Line Infection Wound Infection Anastomotic Leaks/Ischemia C. difficile colitis</p> <p>Donor-Derived (Uncommon): HSV, LCMV, rabies, West Nile</p> <p>Recipient-Derived (colonization): Aspergillus, Pseudomonas</p>	<p>With PCP and antiviral (CMV, HBV) Prophylaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BK Polyomavirus Nephropathy • C. difficile colitis • Hepatitis C virus • Adenovirus, influenza • Cryptococcus neoformans • M. tuberculosis <p>Anastomotic complications</p> <p>Without Prophylaxis Add: Pneumocystis Herpesviruses (HSV, VZV, <u>CMV</u>, EBV) Hepatitis B virus Listeria, Nocardia, Toxoplasma Strongyloides, Leishmania, T. cruzi</p>	<p>Community Acquired Pneumonia Urinary Tract infection <i>Aspergillus</i>, Atypical moulds, <i>Mucor</i> species <i>Nocardia</i>, <i>Rhodococcus</i> species Late Viral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>CMV (Colitis/Retinitis)</u> • <u>Hepatitis (HBV, HCV)</u> • HSV encephalitis • Community acquired (SARS, West Nile) • JC polyomavirus (PML) <p>Skin Cancer, Lymphoma (PTLD)</p>
---	---	--

CMV

- Herpes virüs ailesi, (HHV-5)
- Genelde toplumda %60-70 seropozitiflik.
- Latent enfeksiyon etkeni
- Organ nakli hastalarında en sık fırsatçı enfeksiyon etkenlerinden biri



Nakil hastalarında CMV enfeksiyonu

Primer enfeksiyon (D+/R-)

Reaktivasyon

Reenfeksiyon

CMV etkileri

Direkt etki

CMV enfeksiyonu

CMV hastalığı

Viral sendrom

Doku invaziv hastalık

İndirekt etki

İmmun modulator etkisi

Sistemik bakteriyel
enfeksiyon

Fungal enfeksiyonlar

Diğer viral enfeksiyonlar

Ateroskleroz, diyabet,

Bronşiolitis obliterans

Greft hasarı ve rejeksiyon

Greft kaybı ve CMV ilişkisi

TABLE 1. Independent predictors of acute clinical rejection: time-dependent multiple Cox regression analysis

	Risk ratio	95% confidence interval	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

CMV yönetimi

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,⁷ Jens Lundgren,⁷ Garrett Nichols,⁸ Andreas Piskis,⁹ Raymond R. Razonable,¹⁰ Veronica Miller,¹¹ and Paul D. Griffiths¹²; for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum^a

- ▶ **CMV infeksiyonu**
- ▶ Semptom ve bulgular olmaksızın CMV replikasyonu
- ▶ Kan, vücut sıvılarında virüsün izolasyonu, viral DNA, antijen veya proteinlerin tespiti

CMV infeksiyon risk faktörleri

Table 1
Risk factors for CMV infection in SOT recipients

Traditional Risk Factors	Recently Described Risk Factors
CMV D+/R-	Toll-like receptor 2 polymorphism
Lack of CMV-specific CD4+ T cells	Toll-like receptor 4 polymorphism
Lack of CMV-specific CD8+ T cells	Mannose-binding lectin deficiency
Allograft rejection	Chemokine and cytokine defects (interleukin 10, monocyte chemotactic protein 1, C-C chemokine receptor type 5)
High viral replication	
Type of organ transplant	
Mycophenolate mofetil	
Muromonab-CD3	
Antithymocyte globulin	
Alemtuzumab	
HHV-6	
HHV-7	
Renal insufficiency	

CMV immünolojik risk faktörleri

Doğal immünite

CMV riski artıranlar

- Toll-like reseptör tek nükleotid polimorfizm
- Düşük MBL ve fikolin 2 birlikteliği
- **C3 düşüklüğü (<80 mg/dl nakilden ilk 7gün sonrası)**
- CCL8 promotor polimorfizm
- NK düşüklüğü özellikle kalp, KC
- İL-28B tek nükleotid polimorfizm CMV replikasyonunu **azaltıyor**

Kazanılmış immünite

- Replikasyon kontrolünde B ve T lenfositler önemli.
- Nakil sonrası
Hipogamaglobulinemi
- **Lenfopeni**

CMV hastalığı

- ▶ CMV sendromu (yalnızca SOT tanımlanmış)
- ▶ Doku invaziv hastalık

CMV sendromu

CMV nin kanda gösterilmesi + aşağıdakilerden en az 2 kriter

1. Ateş; > 2 gün ve $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
2. Yeni başlayan halsizlik ve yorgunluk
3. > 24 saat ara ile iki ayrı ölçümde lökopeni veya nötropeni olması
WBC $< 3500/\text{mm}^3$ veya semptom öncesi WBC < 4000 ise $> \%20$ azalma
Nötrofil $< 1500/\text{mm}^3$ veya semptom öncesi < 1500 ise $> \%20$ azalma
4. Atipik lenfosit $> \% 5$
5. Trombositopeni : $< 100000/\text{mm}^3$ veya semptom öncesi 100000 den düşükse $\% 20$ azalması
6. AST, ALT 2X dan fazla artış

Doku invaziv hastalık

- Organ tutulumu ile seyreden klinik semptom ve bulgu varlığı (Enterit, kolit, hepatit, nefrit, pnömoni,...gibi)
- Böbrek nakli hastalarında en sık GIS
- Akciğer naklinde pnömoni
- KI naklinde pnömoni ve GIS tutulumu sık.

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,⁷ Jens Lundgren,⁷ Garrett Nichols,⁸ Andreas Piskis,⁹ Raymund R. Razonable,¹⁰ Veronica Miller,¹¹ and Paul D. Griffiths¹²; for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum*

Disease	Proven	Probable	Possible
Pneumonia	Yes	Yes	Yes
Gastrointestinal disease	Yes	Yes	Yes
Hepatitis	Yes	No	No
Retinitis	Yes	No	No
Encephalitis/ventriculitis	Yes	Yes	No
Nephritis	Yes	No	No
Cystitis	Yes	No	No
Myocarditis	Yes	No	No
Pancreatitis	Yes	No	No
Other end-organ diseases	Yes	No	No
Syndrome	No	Yes	No

OLGU

AŞ, 17 yaş, bayan hasta
VUR den KBY
5.04.2015 canlı donörden nakil.
Transplantasyon sonrası
indüksiyon ATG ile , devamı
Takrolimus, MFM, deltakortil
Nakil sonrası 100 gün
valgansiklovir 1x 900 mg
profilaksi

Nakil öncesi seroloji

	Alıcı	Verici
CMV IgG	-	+
ToxoIgG	+	+
VZV IgG	+	+
EBV IgG	+	+
Hbsag	-	-
AntiHbs	>1000IU	-
AntiHBcIgG	-	-
AntiHCV	-	-
AntiHIV	-	-
Sifiliz antikor	-	-

10.05.2016 (transplantasyon > 1 yıl)

- **Şikayet:** Ateş, halsizlik, karın ağrısı, ishal
 - **Öykü:** 4 gündür günde 3-4 kez kansız, mukusssuz, kramp tarzı karın ağrısı ile olan ishali varmış
 - **Kullandığı ilaçlar:** Deltakortil 5 mg/gün, MFM 2x500mg, takrolimus 2x1 mg, levotron 1x50mg
 - **FM:** Ateş: 38.5 C, N: 86/ dk, TA 100/70 mmHg, SS 16/dk
- Barsak sesleri hafif artması dışında FM doğal.

WBC : 3100/mm³.

Nötrofil 1200/mm³

Hb 8.9 g/dl

Htc % 26.5

Plt : 126000/mm³

Üre :28 mg/dl,

Kreatin 1.4 mg/dl.,

Elektrolitler normal.

Gaita mikroskobisi: lökosit,
eritrosit, *E. histolytica* kist ve
trofozoid negatif

Kültür: patojen bakteri üremedi.

C. difficile toksin A-B (-)

CMV PCR isteniyor.

**Kolonoskopi planlanıyor fakat
hasta kabul etmiyor.**

- ▶ Yatış günü CMV GIS hastalığı ön tanısı ile
- ▶ Valgansiklovir 2x900 mg başlanıyor.
- ▶ **CMV PCR 191396 kopya/ml** (yatış sonrası 5. gün sonuçlanıyor)
- ▶ MFM kesildi (Celcept) Everolimus başlandı.
- ▶ CMV PCR 2 negatiften sonra valgansiklovir stoplandı. Toplam 4 hafta kullanıldı. .
- ▶ Sekonder profilaksi için endikasyon dışı onam alınarak valgansiklovir profilaktik 1 x 900 (3 ay) önerildi.

Labaratuvar tetkikleri

Tetkikler	6.05.2016	10.05.2016	16.05.2016	23.05.2016	29.05.2016	07.06.2016
WBC /mm ³	2600	3100	4100	4000		4300
Nötrofil lenfosit	1300 1100	1200 1800	1200 2500	1420 2220		1500 2200
Hb (g/dl)	8.9	9.5	9.2	8.2		8.9
Htc (%)	26.5	28.6	27	25		26
PLT/mm ³	126000	178000	204000	277000		280000
Üre (mg/dl)	28	26	24	24	22	24
Cr (mg/dl)	1.3	1.4	1.2	1.1	1.0	1.1
ALT/AST	27/34	32/34	N	N	N	N
CMV PCR (kopya/ml)		191246		624	-	-
CRP	<3	10	3.5	3		

CMV- GIS hastalığı

Proven (kesin) tanı

- ▶ Üst ve/veya alt GIS semptomları
- +
- ▶ makroskopik mukozal lezyon
- +
- ▶ Dokuda histopatolojik kanıt
(virüs izolasyonu, kültür, immunohistokimyasal boyama yada DNA hibridizasyonu)

Probable (kuvvetli olası) tanı

- ▶ Üst ve/veya alt GIS semptomları
- +
- ▶ Makroskopik mukozal lezyon olmadan dokuda CMV'nin gösterilmesi

CMV- GIS hastalığı

Possible (düşük olası)

Üst ve/veya alt GIS semptomları

+

- ▶ Kanda PCR yada antiijenemi

Clin Infect Dis 2017;64(1):87-91

[Transplantation](#). 2010 Apr 15;89(7):779-95. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cee42f.

International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation.

[Kotton CN¹](#), [Kumar D](#), [Caliendo AM](#), [Asberg A](#), [Chou S](#), [Snydman DR](#), [Allen U](#), [Humar A](#); [Transplantation Society International CMV Consensus Group](#).

[Transplantation](#). 2013 Aug 27;96(4):333-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.

Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation.

[Kotton CN¹](#), [Kumar D](#), [Caliendo AM](#), [Asberg A](#), [Chou S](#), [Danziger-Isakov L](#), [Humar A](#); [Transplantation Society International CMV Consensus Group](#).

⊕ **Collaborators (44)**

⊕ **Author information**

[Transplantation](#). 2018 Mar 29. doi: 10.1097/TP.0000000000002191. [Epub ahead of print]

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation.

[Kotton CN](#), [Kumar D¹](#), [Caliendo AM²](#), [Huprikar S³](#), [Chou S⁴](#), [Danziger-Isakov L⁵](#), [Humar A⁶](#); [Transplantation Society International CMV Consensus Group*](#).

⊕ **Collaborators (44)**

⊕ **Author information**

CMV Tanısı

Transplantasyon öncesi

Alıcı ve vericinin serolojik durumu önemli

CMV IgG (güçlü ve yüksek öneri)

Tx öncesi A-/V- ise transplantasyonda tekrarlar (güçlü, düşük)

Anti-CMV IgM ve total önerilmiyor

Transplantasyon sonrası

Tanı, tedavi ve preemtif tedavi yaklaşımı izlemi

Kantitatif nükleik asit testleri (KNAT) önerilmekte

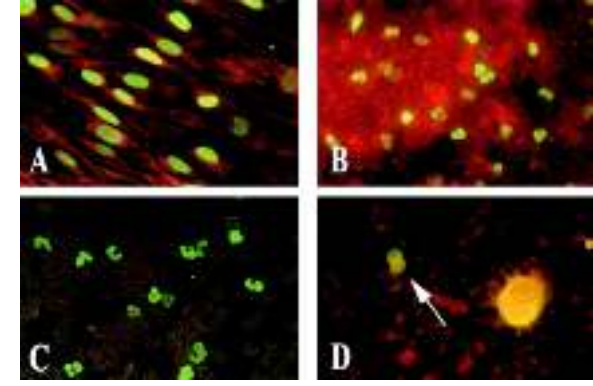
IU/ml olarak raporlanmalı

Tam kan veya plazma (kanda daha erken pozitif)

Transplantasyon sonrası tanı

- KNAT ile viral yükte $0.5\log_{10}\text{IU/ml}$ (en az 3 kat) artış viral replikasyon göstergesi
- KNATleri CMVpp65 antijenemiden daha üstün, KNAT yapılamıyorsa antijenemi testi
- **Doku invaziv hasarlık tanısı için dokuda sitopatik değişikliklerin veya CMV antijenin gösterilmesi**
- BOS da CMV DNA tedavi gerekliliği, retinit göz muayenesi

CMV-pp65 antijenemi testi



Kanda, immunfloresan mikroskopi yöntemi
Semikantitatif Yöntem

- **Avantajları:**
 - Pahalı değil/Kolay
- **Dezavantajları:**
 - Standardize değil
 - Mutlak nötrofil <1000 ise duyarlılık düşük
 - Çalışan bağımlı
 - Kan alındıktan sonra 6-8 saatte çalışılmalı

Takip

- ▶ Profilakside CMV DNA takibi önerilmiyor
- ▶ Antiviral tedavi takibinde KNAT öneriliyor. (güçlü, orta düzey)
- ▶ Çok sensitif testlerde (<200 iu/ml) bir negatif , sensitif olmayan testte 2 negatiften sonra tedavi kesilmeli

CMV spesifik immün cevap ölçümü

CMV spesifik T hücre cevabı CMV riskini, profilaksi ve preemtif tedavi izleminde yararlı.

QuantiFERON-CMV

ELISpot

IL-2, TNFalfa, CD107, PD-1, CCL8, CxCL10

Intraselüler sitokin boyama

MHC tetramer boyama

CMV Hastalığında Tedavi

➤ Antiviral tedavi:

Yaşamı tehdit eden ağır infeksiyonlarda

gansiklovir (IV) 2x5mg/kg/gün

Hafif infeksiyonlarda valgansiklovir (oral) 2x 900 mg

Alternatif: foskarnet, direnç varsa sidofovir

Tedavi süresi haftalık CMV DNA takibi ve 2 negatif sonuç sonrasına kadar.

➤ İmmünsupresyonun azaltılması

CMV antiviraller

Antiviral	Profilaksi	Tedavi	Yan etki
Valgansiklovir (oral)	1x900mg/gün	2x900mg/gün	Kİ supresyonu, lökopeni
Gansiklovir (IV)	1x5mg/kg/gün	2x5mg/kg/gün	Kİ supresyonu, lökopeni
Alternatif tedavi			
Oral gansiklovir	1gr,3kez/gün	önerilmiyor	Lökopeni
Valasiklovir	2gr/günde 4kez	önerilmiyor	Yalnız böbrek nakli, 2.seçenek
Foskarnet	önerilmiyor	3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90mg(kg/ gün	UL 97 gansiklovir direncinde kull. nefrotoksik
Sidofovir	önerilmiyor		UL 97 direnç alternatif, nefrotoksik

Antiviral dozları

Intravenous Ganciclovir (adapted from³⁸⁷)

CrCl (mL/min)	Treatment Dose	Maintenance/ Prevention Dose
≥70	5.0 mg/kg q12 hours	5.0 mg/kg q24 hours
50-69	2.5 mg/kg q12 hours	2.5 mg/kg q24 hours
25-49	2.5 mg/kg q24 hours	1.25 mg/kg q24 hours
10-24	1.25 mg/kg q24 hours	0.625 mg/kg q24 hours
<10	1.25 mg/kg 3 times a week after hemodialysis	0.625 mg/kg 3 times a week after hemodialysis

Valganciclovir (adapted from^{388,389})

CrCl (mL/min)	Treatment Dose	Maintenance/ Prevention Dose
≥60	900 mg every 12 hours	900 mg once daily
40-59	450 mg every 12 hours	450 mg once daily
25-39	450 mg once daily	450 mg every 2 days
10-24	450 mg every 2 days	450 mg twice weekly
<10	200 mg 3 times a week after hemodialysis*	100 mg 3 times a week after hemodialysis*

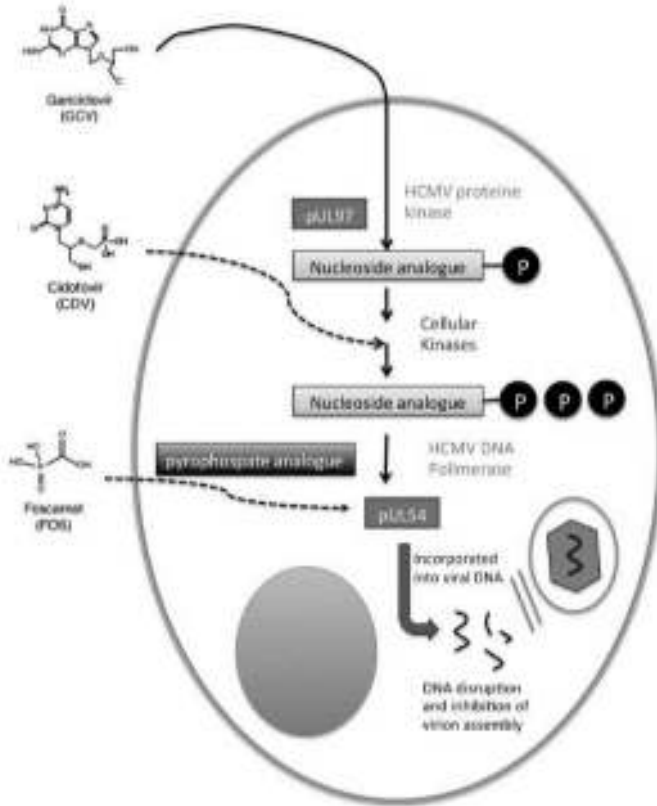
Antiviral direnç

- ▶ Virüsün genetik yapısında değişiklik sonucu oluşmakta
- ▶ Uygun dozda ve sürede antiviral kullanılmasına rağmen persistan veya artan viral yük veya semptomatik hastalık
- ▶ Direnç böbrek %5, böbrek pankreas %21, Akciğer %3.6-9

Gilbert C et al. AAC 2005 Mar; 49(3): 873–883.

- ▶ **Direnç risk faktörleri:**
- ▶ Antiviral kullanımı >5 ay
- ▶ Hastanın serolojik durumu (V+/A-)
- ▶ İmmünsupresyon
- ▶ Transplante organ (böbrekte en düşük, barsak ve çoklu organ fazla)

Etki mekanizması



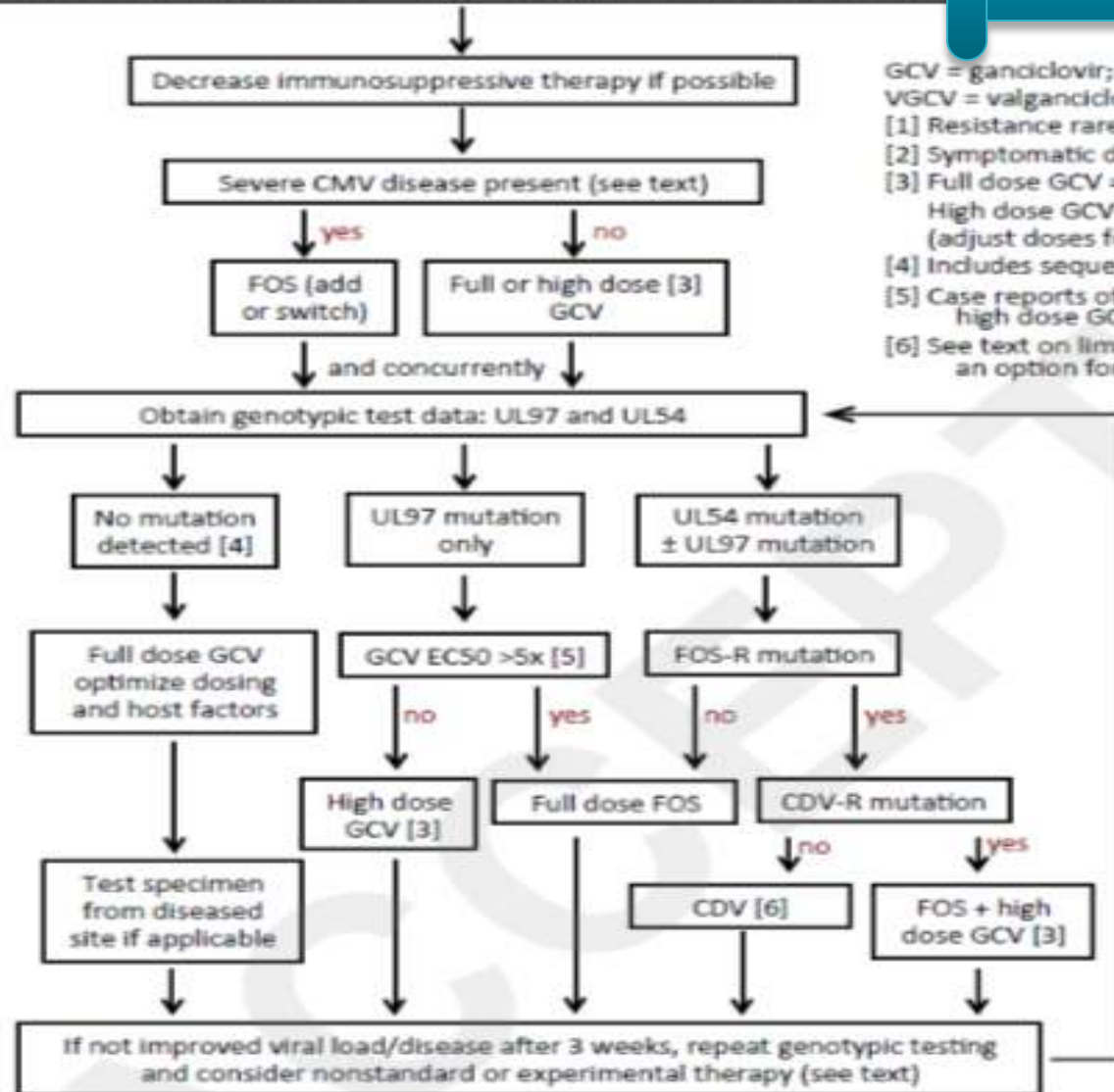
Direnç mekanizması

- ▶ Gansiklovir direnç en fazla UL 97 kinaz mutasyonu, daha az UL54 DNA polimeraz mutasyonu
- ▶ UL 97 foskarnet ve sidofovire direnç yok
- ▶ UL 54 foskarnet ve sidofovire çapraz direnç var.

Gansiklovir Direnç?

Gansiklovir kümülatif temas süresi > 6 hafta ve minimum 2 hf tedaviye rağmen tedavi başarısızlığı veya CMV DNA pozitifliği

Suspect drug resistance if cumulative GCV exposure >6 weeks [1] and treatment failure [2] after >2 weeks of ongoing full dose GCV or VGCV



GCV = ganciclovir; FOS = foscarnet; CDV = cidofovir
VGCV = valganciclovir

[1] Resistance rare before 6 weeks, see text

[2] Symptomatic disease or viral load not improving

[3] Full dose GCV = 5 mg/kg bid i.v.
High dose GCV = 10 mg/kg bid i.v.
(adjust doses for renal function)

[4] Includes sequence variants conferring <2-fold EC50 change
[5] Case reports of GCV EC50 5x-10x successfully treated with high dose GCV

[6] See text on limited data for CDV efficacy. High dose GCV an option for some mutations.

CMV yeni ilaçlar

- **Letermovir:** Viral terminaz enzim inhibitörü
Gansiklovirle çapraz direnç yok
HSCT hastalarında güvenli ve etkindir.
B öbrek transplantasyonu faz 3 çalışmaları
- **Maribavir:** CMV UL97 inhibitörü , güvenli etkili
Myelosupresyon ve nefrotoksik etkisi yok.
Proflakside etkili değil. Yüksek dozlarda ve dirençli olgularda tedavi
- Letermovir ve maribavir diğer herpes virüsler etkili değil.

- **Brincidofovir:** DNA polimeraz inhibitörü.
- Diğer herpes virüslere de etkili.
- SOTda profilaksi çalışmaları yok. HSCT de etkili
- GIS toksisitesi

Diğer tedaviler

CMV IgG veya IVIG

mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus)

Leflunomide (dirençli infeksi)

Artesunate (dirençli olgular)

yeterli veri yok, olgu bazında

CMV spesifik T hücre tedavisi,, antivirallerle sinerjistik

Korunma

Universal Profilaksi

- ▶ Transplantasyon sonrası 10.gün başlanır.
- ▶ 3-6 ay süre ile
- ▶ Valgansiklovir (oral)
- ▶ Gansiklovir (IV)
- ▶ Valasiklovir (oral) yalnızca böbrek nakli

Preemptif yaklaşım

CMV DNA nın haftalık olarak ,3-4 ay izlenmesi ve pozitifleştğinde tedavi başlanmasıdır.

Böbrek ve KC nakli ile ilgili çalışma verileri var.

CMV reaktivasyon

➤ Risk En fazla Verici (+) / Alıcı (-)

Verici (-) / Alıcı (+) veya Verici (+) / Alıcı (+)

Verici (-) / Alıcı (+)

➤ Nakledilen organ : (Kİ> akciğer > İB > pankreas > KC > böbrek)

➤ İmmünsupresif : ATG, alemtuzumab...

➤ Diğer viral infeksiyonlar



Profilaksi /Preemptif tedavi

	Profilaksi	Preemptif tedavi
Erken CMV DNAemi/ enfeksiyon	Nadir	Sık
CMV hast önlenmesi	Etkili	Etkili
Geç CMV hastalığı	Sık	Nadir
Direnç	Nadir	Nadir
Uygulanabilirlik	Kolay	Daha zor
Diğer herpes virüslere koruma	HSV ve VZV	Etkili değil
Diğer fırsatçı infeks	Önleyebilir	Bilinmiyor
Maliyet	Yüksek	Yüksek
Yan etki	Yan etki fazla	Düşük
Rejeksiyonu önleme	Önleyebilir	Bilinmiyor

➤ Yüksek riskli hastalarda

Antilenfosit globulin,

Rituximab,

Bortezomid,

Plazmaferez uygulanan

Akciğer, kalp, ince barsak, kanlanması yüksek doku nakilleri

" profilaksi preemptif tedaviye tercih edilmeli"

Profilaksi önerisi organ tipine göre

Organ	Seroloji	Risk	Öneri	Alternatif
Tümü	D-/A-	Düşük	Sxlar izle, diğer herpes virüslere profilaks	PET
Böbrek	D+/A-	Yüksek	6 ay prof GAN/,VAL veya PET	
	D+/A+	Orta	3 ay VALG veya PET	
KC	D+/A-	Yüksek	3-6 ay VALG prof veya PET	
	D+/A+	Orta	3 ay VALG prof veya PET	
Pankreas Islet	D+A-	Yüksek	3-6 ay VALG	PET
	D+A+	Orta	3 ay VALG veya PET	
Kalp	D+/A-	Yüksek	Profilaksi VALG/GAN, 6 ay	PET ve Bazı uzmanlar CMV IgG
	D+/A+	Orta	3 ay VALG/GAN veya PET	
Akciğer	D+/A-	Yüksek	Profilaksi VALG/GAN 6- 12 ay	PET ve Bazı uzmanlar CMV IgG
	D+/A+	Orta	En az 6 ay prof VALG/GAN	
Barsak ve diğer	D+/A-	Yüksek	Profilaksi VALG/GAN 6- 12 ay) ve sonrasında izlem	PET ve CMV IgG
	D+/A+	Orta	En az 6 ay prof/	

Düşük doz valgansiklovir profilaksisinde rutinde önerilmiyor.

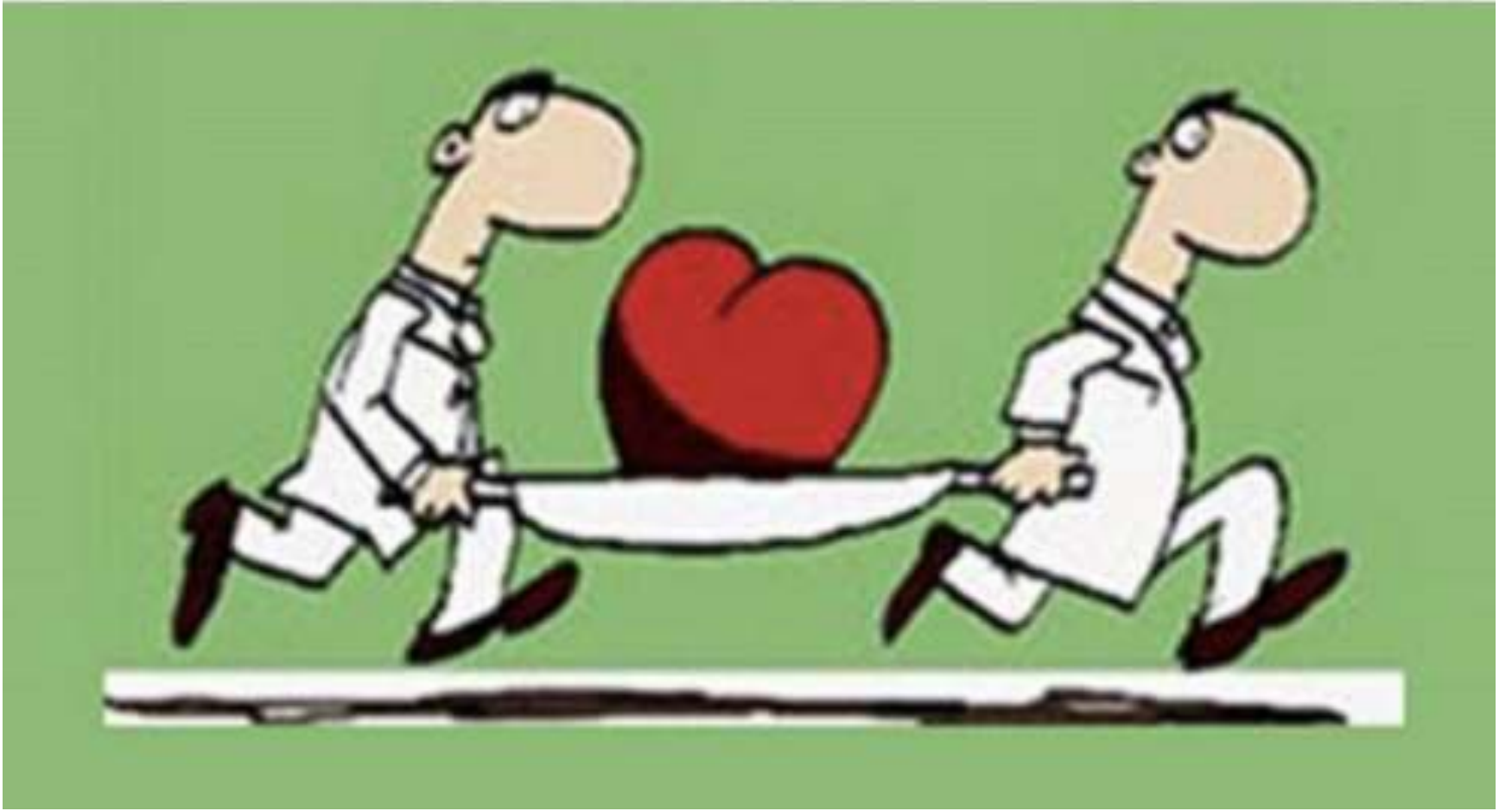
CMV IgG: Torasik organ nakli dışında önerilmiyor.

Antivirallerle kombine torasik organ naklinde verilebilir.

(düşük öneri)

Sonuç olarak

- CVM organ ve doku nakli hastalarında önemli bir fırsatçı infeksiyon etkeni
- Profilaksi /preemptif tedavi yaklaşımı hastaya, nakledilen organa, kullanılan immünsupresyona, merkezin laboratuvar koşullarına ve hastaya göre belirlenmelidir.



Teşekkürler