



# **KÖK HÜCRE NAKLİ VE KANSER HASTALARINDA ANTİVİRAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

**Prof. Dr. Esin ŞENOL**

**GÜTF KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI AD.**

# **Kanser ve Kök Hücre Nakli Viral Etkenler**

## **■ HERPES VİRUSLAR :**

◆ **CMV**

◆ **HSV**

◆ **VZV**

◆ **EBV**

◆ **HHV-6**

**■ TKSİYV (CRV<sub>S</sub>): RSV, İnfluenza, Parainfluenza**

**■ ADENOVİRUS**

**■ POLYOMA VİRUS : BK,JC**

# KHN-CMV

- **YÜKSEK RİSKLİ ALICILAR; Nakil sonrası 6-8. hf, %60-70 infeksiyon, infeksiyon olanlar; %30 semptomatik**
- **En yüksek risk R (+)**
- **Pnömoni, GID**
- **Geç bulgu retinit**
- **İmmunmodulatorlar ve indirek etkiler; bakteriyel ve fungal infeksiyon, GVHD**

*Fraser G. Biol Blood Bone Marrow Transplant 2001*

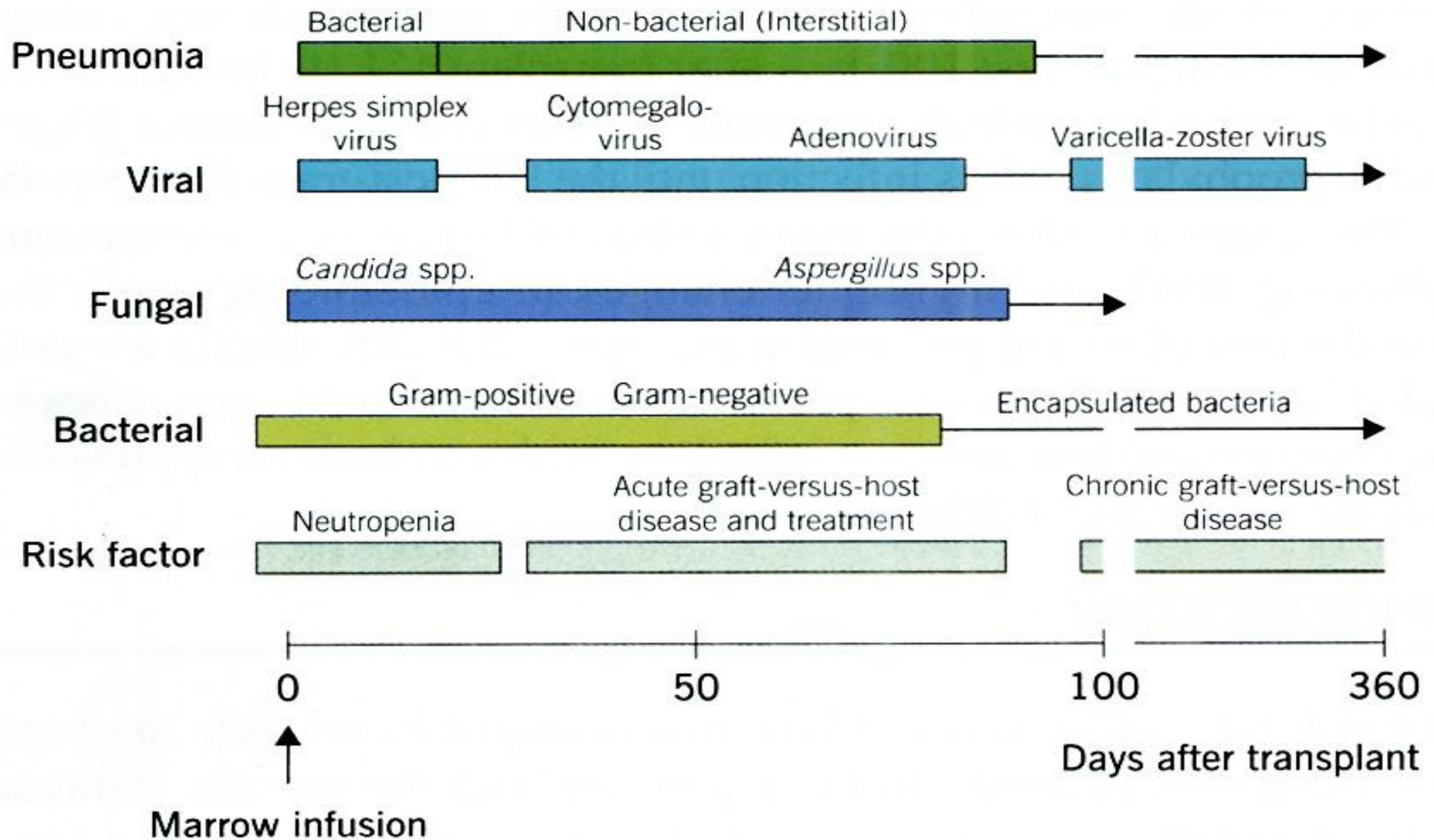
# CMV İnfeksiyon ve Hastalık

Kİ Tx	Tx Öncesi IgG	CMV-Hasta Sayısı	
		İnfeksiyonu (%)	Hastalık (%)
	R(-) D (-)	6	3
	R(-) D (+)	26*	4
	R(+) D (-)	48*	44*
	R(+) D (+)	50*	12

# CMV İnfeksiyonu İçin

- **Transplantasyon öncesi alıcının seropozitivitesi**
- **Taranmamış kan ürünleri**
- **Kullanılan immunosupresif rejim (OKT3, Antitimosit Globulin, TBI)**
- **Akut GVHD varlığı/şiddeti**
- **İleri yaş**
- **Alıcı ve vericinin HLA uyumsuzluğu**

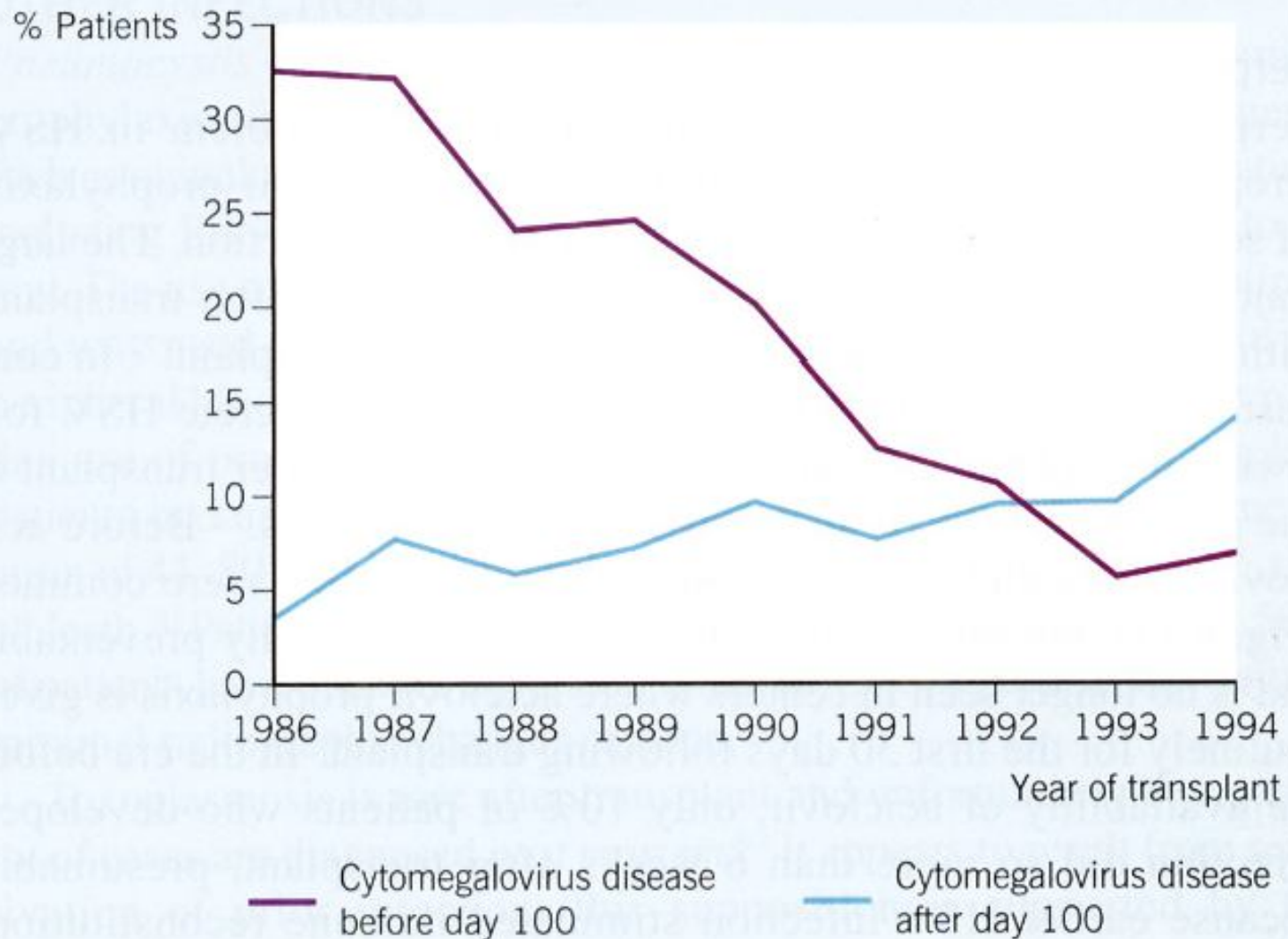
# PREDISPOSING RISK FACTORS AND COMMON INFECTIONS BY TIME AFTER MARROW TRANSPLANT



- **1990'larda**
  - ◆ **CMV için antiviral ajanlar**
  - ◆ **CMV reaktivasyonunu/ primer infeksiyonu erken tanımlayan testler**
- **Morbidite, mortalite ↓ (<%10, %<5)**
- **Geç CMV infeksiyonları (120. gün – 1 yıl):%18 allo KHN(CMV infeksiyonlarınınin %75'i)**
- **GCV Pfx .rolü**

***Razonable R, Paya C. Herpes 2003  
Freeman et al, Transplantation 2004  
Singh N. CID 2005***

## INCIDENCE OF CYTOMEGALOVIRUS IN SEROPOSITIVE ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANT RECIPIENTS ( $n=1458$ )





# Geç CMV infeksiyonu için Riskli

- **Allojenik + Kr. GVHD**
- **Steroid kullanımı**
- **Düşük CD<sub>4</sub> sayıları**
- **İlişkisiz Donör**
- **T hücreleri uzaklaştırılmış donör**

# CMV Pnömonisi

- **Progresif interstisiyel Pulmoner Proçes**
- **Hastaların %10-40**
- **Mortalite %80 → %50**
- **Ortalama 50-60. günler**
- **İdiyopatik interstisiyel pnömonili olguların yarısı**

# CMV Pnömonisi İçin Risk Faktörleri

- **CMV enfeksiyonu için risk faktörleri**
- **Transplant türü (Allojenik / Otolog; (% 0.8-7))**
- **CMV pnömonisi / GVHD (%82)  
GVHD Ø ise (%27) %0.8-7**
- **Metotraksat > Siklosporin**
- **Viremi (PP: %60)  
RR: 5-7**

# SOLUNUM YOLU VİRUSLARI

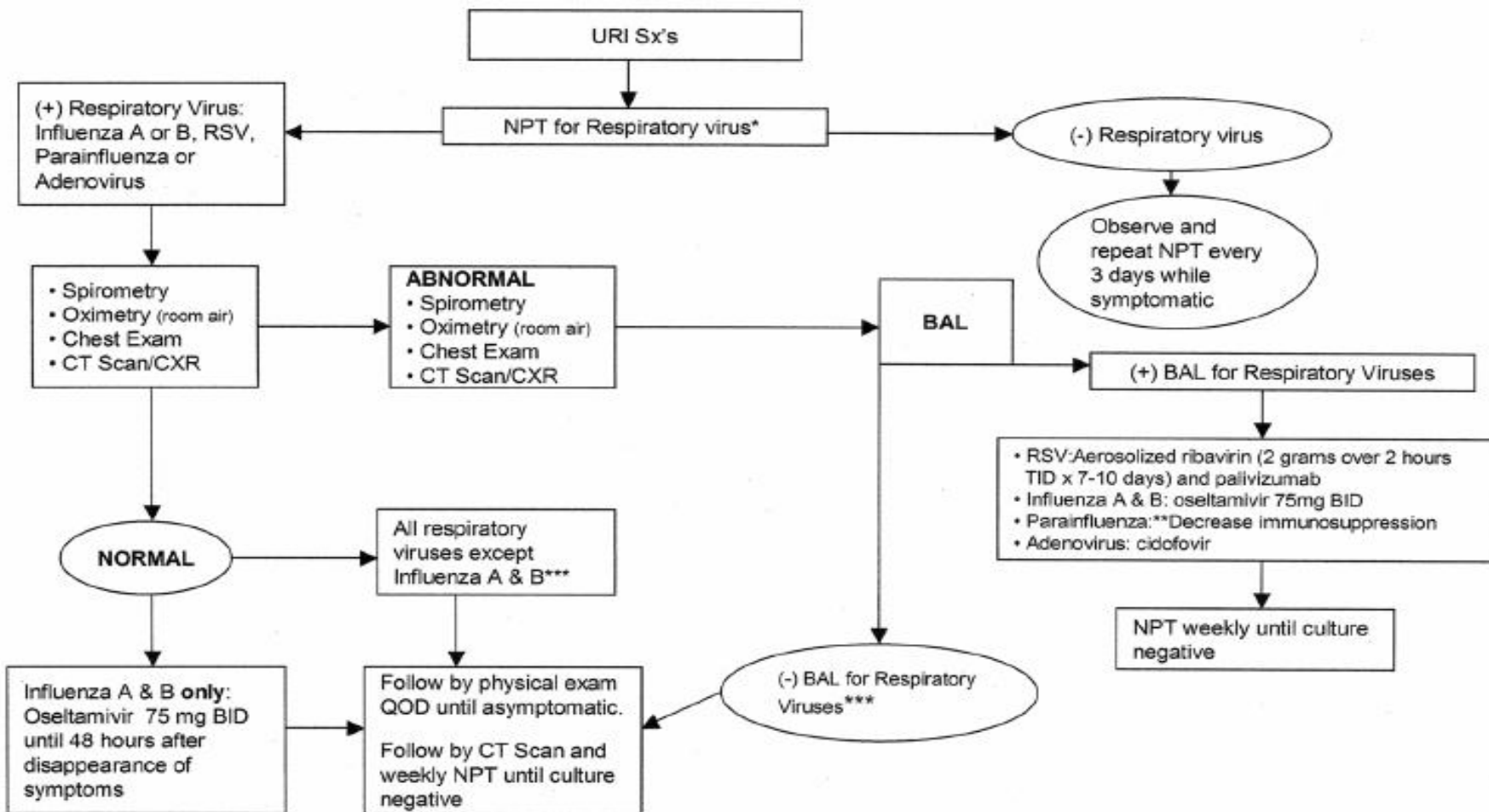
- RSV>PARAİNFLUENZA>INFLUENZA
- ÜSYİ SIK: %15
- PNÖMONİ OLASILIĞI YÜKSEK,MORTALİTE >%60
- KHN HASTASINDA,IA İÇİN RİSK FAKTÖRÜ
- RSV: RİBAVİRİN (ERKEN), RİBAVİRİN+RSVIG, PALİVİZUMAB

- **Oseltamivir profilaksi içinde FDA onayı aldı**
- **Retrospektif çalışmalar; pnömoni gelişimini önüyor → %12 vs ,%48, pnömoniden ölüm → 59 vs %27.**
- **RSV, aerosolize RVN: pnömoni → %20 vs %59**

**Table 1. Documented respiratory virus infections in adult leukemia or bone marrow transplantation (BMT) patients at M.D. Anderson Cancer Center.\***

	<b>Number of Infections</b>	<b>Number of Pneumonia (%)</b>	<b>Number of Deaths (%)</b>
<b>Respiratory Syncytial Virus</b>			
Leukemia	22	13 (59)	7 (32)
BMT	33	20 (61)	12 (36)
<b>Influenza Virus</b>			
Leukemia	27	21 (78)	9 (33)
BMT	20	14 (70)	5 (25)
<b>Parainfluenza Virus</b>			
Leukemia	9	6 (67)	4 (44)
BMT	45	26 (58)	10 (22)

\*Reprinted from <sup>41</sup>, with permission from Elsevier Publications.



**Figure 2. Respiratory viruses (including respiratory syncytial virus [RSV]) management approach: respiratory virus treatment flow chart.**

\* Molecular detection or shell vial culture

\*\* Oseltamivir or aerosolized ribavirin + IVIg may be beneficial

\*\*\*Aerosolized ribavirin (2 g over 3 hrs, TID x 7 d) may be indicated in NPT(+) for RSV

Abbreviations: NPT, nasopharyngeal wash or swab; CXR, chest radiograph; BAL, bronchial alveolar lavage

# LÖSEMİ VE CMV

- 2.136 hasta
- Hepsi CMV sero +, %2.9 Pnömoni
- 1992-94→1995-99: 1.4→2.8 (p<.05)
- Mortalite %57
- GCV/ Foscarnet :%62
- ALEMTUZUMAB: CMV-VİREMİ: %15-27, ORT: 28.GÜN

*Nguyen Q. CID2001:32:59*



# CMV TEDAVİSİ

## ■ GANSİKLOVİR, FOSKARNET, SİDOFOVİR

### GANSİKLOVİR:

- ◆ **VİRAL DNA POLİMERAZA DİREK ETKİ**
- ◆ **YÜKSEK ETKİNLİK, YÜKSEK TOKSİSİTE**
- ◆ **Nötropeni; mortalitede bağımsız risk faktörü**
- ◆ **CMV immun rekonstitüsyonu geciktiriyor**
- ◆ **CMV inf. u plaseboya göre  $\geq$ %50 ↓**
- ◆ **Hastalık insidansını ↓**
- ◆ **Sağkalım yararı yok**

# CMV TEDAVİSİ

■ **GANSİKLOVİR, FOSKARNET, SİDOFOVİR**

## FOSKARNET :

- ◆ **VİRAL DNA POLİMERAZA DİREK ETKİ**
- ◆ **GSK intoleran / cevapsız CMV infeksiyonları**
- ◆ **ASK-Dirençli HSV infeksiyonları**

## **SİDOFOVİR :**

- ◆ **Nükleotid Analogu**
- ◆ **İnvitro etkinlik 10-100 kat fazla**
- ◆ **Haftada bir kez**
- ◆ **Herpes viruslar, papilloma, polyoma, adeno, pox viruslar.**
- ◆ **AIDS, CMV retiniti**
- ◆ **ASK dirençli HSV infeksiyonları**
- ◆ **Dozla ilişkili geriye dönüşümsüz nefrotoksisite**

# Foscarnet

- **FSC vs GCV, allo KHN**
- **CMV hastalık %4.5 vs %4.9**
- **Mortalite:%26.4 vs %22.3**
- **YE: nütropeni :%3.6 vs %10.7 (p=0.045)**  
**Krea ↑:%4.5 vs 51.9 (p= 0.047)**  
**Hipokalsemi:59.1 vs %5 (p<0.05)**
- **FSC+GCV→1.yıl sağ kalım %13, tek ajanda %47**

*Reusser Blood 2002*

*Bacigalupo A Transplantation 1996*

## **VALGANSİKLOVİR**

- ◆ **GANSİKLOVİR ÖN İLACI**
- ◆ **Yüksek oral biyoyararlanım**
- ◆ **900 mg oral = 5 mg/kg iv. gansiklovir**
- ◆ **SOT;CMV infeksiyonlarının önlemi ile ilgili çalışmalar**
- ◆ **AIDS, CMV retinitisi**
- ◆ **KHN: kısıtlı veri; GIS GVHD-Oral emilim?, Nötropeni**
- **Maribavir, Fomivirsen (intraokuler)**

# CMV-ANTİVİRALLER

- **Oral biyoyararlanım?**
- **Nefrotoksisite: Cidofovir > Foscarnet > GCV**
- **Myelosupresyon: GCV**
- **Gecikmiş immunrekonstitüsyon: GCV**

# CMV İnfeksiyonu Önleme Stratejileri Allo-KİT+Seropozitif

## Profilaksi

Engrafman sonrası



GSK (2X5 mg/kg ) 7 gün



GSK (6mg/kg ,5gün /hf) 100 gün

## Preemptif yaklaşım

Tarama (PCR/Antijenemi )1x/hf



Pozitif (Konfirmasyon)



GSK (2X5 mg/kg )14 gün



Test pozitif



İdame tedavi

# DIAGNOSTIC TESTS FOR CYTOMEGALOVIRUS AS THE VIRUS CHANGES FROM LATENCY TO REACTIVATION

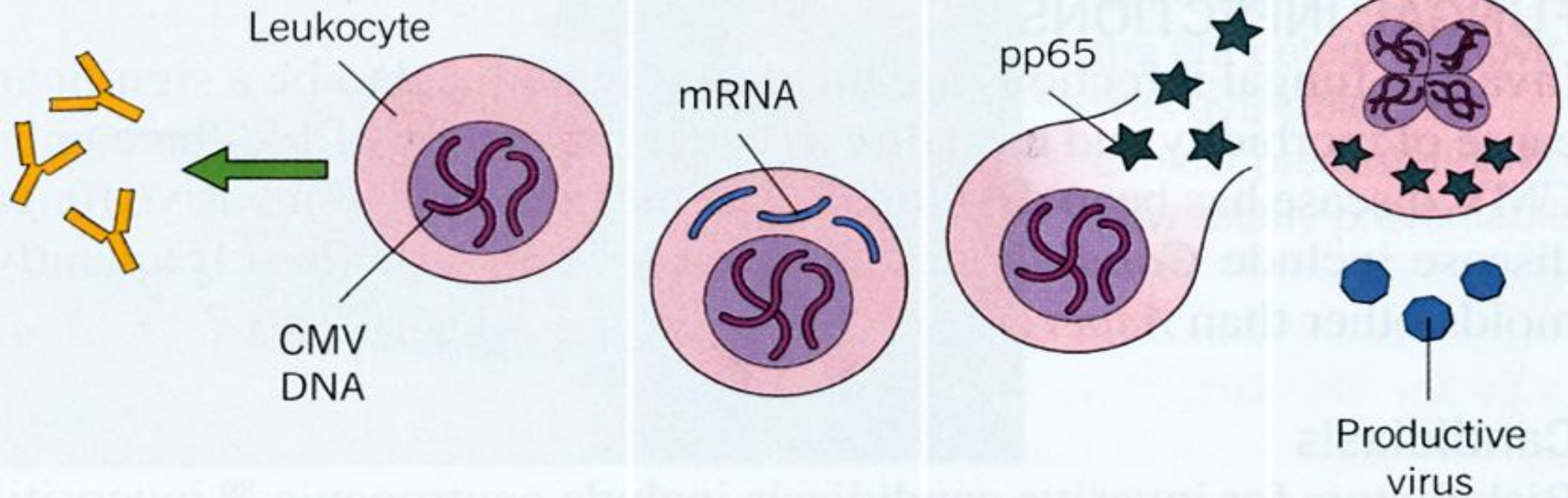
Antibody  
detection

DNA  
PCR  
test

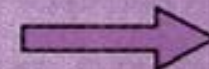
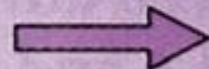
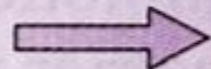
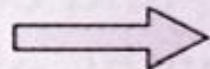
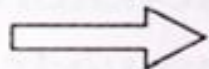
RNA  
PCR  
test

pp65  
antigen  
test

Culture



Latency



Reactivation



# PROFİLAKSİ

- R(+), ENGRAFMAN İLE
- KOLAY
- MONİTORİZASYON GEREKMEZ
- CMV- DİREK VE İNDİREK ETKİLERİNİ ÖNLER
- İLAÇ TOKSİSİTESİ
- CMV-SPEŞİFİK İMMUNREKONSTİTÜSYONUN GECİKMESİ
- TOPLAM SAĞKALIMA ETKİSİZ
- IV.GANSİKLOVİR
- MODİFİYE PROFİLAKSİ: YÜKSEK DOZ VALASİKLOVİR+PREEMPTİF GANSİKLOVİR

# PREEMPİF TEDAVİ YAKLAŞIMI

- Hızlı bir tanı yöntemi ile –PCR, pp65,pp67mRNA)- CMV reaktivasyonu ile tedavi başlanması
- Başarı, hızlı tanıya dayalı-“Breakthrough Hastalık”
- HLA-uyumlu, URD ve T-hc.eksiltilmiş tedavi: **YETERSİZ KALABİLİR**
- Gansiklovir, Foskarnet, Valgansiklovir

# CMV-PREEMPTİF YAKLAŞIM

- PCR ile GCV , erken tedavi
- Teknik , randomizasyonu
- N=71

	PCR	Hızlı kültür
CMV hastalık	%5	%23
CMV-ölüm	%0	%14

*Einsele et al.Blood 1995*

# CMV-PREEMPTİF YAKLAŞIM

*Boeckh M et al. Blood 1998*

	<b>GCV engrafman</b>	<b>Pre-emptif</b>	<b>Modifiye</b>
<b>CMV hastalık (100 gün)</b>	<b>%2.7</b>	<b>%14.1</b>	<b>%3.6</b>
<b>&gt;100 gün</b>	<b>%16.5</b>	<b>%8.3</b>	<b>%13.1</b>
<b>İFİ</b>	<b>%16</b>	<b>%6</b>	<b>%6</b>
<b>100.Gün sağkalım</b>	<b>%87</b>	<b>%84</b>	<b>%83</b>
<b>180.Gün sağkalım</b>	<b>%71</b>	<b>%73</b>	<b>%77</b>

# CMV-PROFİLAKSİ

- Valasklovir (8 g/gün), Gansiklovir kadar etkili, daha emniyetli, ASK'den daha etkili
- Çok merkezli, randomize, ASK iv.sonrası karşılaştırma, R(+)
- Çok merkezli, randomize, çift-kör, R(+) veya D(+), ASK sonrası karşılaştırma

*Winston DJ CID 2003*

*Ljungman P Blood 2002*

# REHBERLER

- **ASH,CDC,IDSA,ASBMT**  
***Sullivan KM, et al.Hematology 2001***
- **Infectious Diseases Working Party (AGIHO)**  
**of the German Society for Hematology and**  
**Oncology**  
***Sandherr M, et al. Annals of Oncology 2006***
- **ECIL-Kılavuzu: ECIL-2 2007**  
***Ljungman P, et al.***

# ASH,CDC,IDSA,ASBMT:KHN HASTALARI- REHBER

*Hematology 2001*

- PET,GCV, SÜRE: 1 hafta indüksiyon,en az 3 hafta-AI
- PET,diğer ilaçlar: 2 hafta indüksiyon, PCR(-) kadar idame-BIII
- 100.gün CMV(+): (-) olana kadar GCV, AI
- GCV İNTOLERANS→FOSCARNET-CIII

# **ASH,CDC,IDSA,ASBMT:KHN HASTALARI- REHBER**

*Hematology 2001*

- **CMV PFX VEYA PET TÜM YÜKSEK RİSKTEKİ HASTALAR, GCV –AI**
- **PET: R(-), D(+)-BII**
- **YÜKSEK SENSİTİVİTELİ TESTLER(Ag.,PCR) YOKSA,PFX-BII**
- **OTOLOG,CD34 EKİİLTİLMİŞ: SURVEYANS,PET-BII**
- **YÜKSEK DOZ ASK -DI**



# **ECIL-2: CMV ÖNLENMESİ**

- **Allojeneik KHT hastalarında önemli (AI)**
- **Alemtuzumab kullanan hastalarda CMV enfeksiyonuna yaklaşım stratejisi geliştirilmeli (BII)**
- **ALLO-KHN- Preemptif yaklaşım; GSK-iv/Foskarnet(AI), düşük riskli hastalarda oral valgansiklovir (CIII)**
- **İkinci ve 3. kuşak preemptif tedavi seçenekleri**
  - **Sidofovir (BII)(renal fonksiyonlar)**
  - **Gansiklovir + foskarnet kombinasyonu(CII)**

# ECIL-2: CMV ÖNLENMESİ

- Allo-KHN- Profilaksi ; IV gansiklovir (BI)
  - ◆ **Asiklovir veya valasiklovir** (BI) : Ancak kullanımları monitorizasyon ve preemtif tedavi ile kombine edilmelidir (AI)
- Alemtuzumab kullanan hastalar
  - ◆ **Valgansiklovir**, semptomatik CMV infeksiyon riskini azaltır (BII)



**2<sup>nd</sup>  
European  
Conference on  
Infections in  
Leukemia**

## **Recommendations for EBV management in patients with leukemia**

**Jan Styczynski, Hermann Einsele, Rafael de la Camara, Dan  
Engelhard, Pierre Reusser, Kate Ward, Per Ljungman**

# Incidence of EBV-LPS after SCT

	Campath	Auto-Tx	MSD HSCT	MSD HSCT	BMT MM SD	Haplo	UCBT	UD-HSCT	TCD MUD	TCD MUD
Incidence	1.3%	0.07%	0.4%	0%	1.4%	25%	4.5%	4%	29%	11.7%
n	1641	1350	1868	226	368	12	335	320	65	85
Source	Hale 1998	Peniket 1998	Zutter 1988	Sundin 2006	Zutter 1988	Comoli 2007	Brunstein 2006	Sundin 2006	Geritsen 1996	Van Esser 2001

# EBV-PTLH

- İnsidans %0.5-%2 ( $\geq 3$  risk faktörü, %20)
- Risk Faktörleri: AlloKHN+
  - ◆ Akraba dışı veya HLA uygunsuz nakil (BII)
  - ◆ T hücre azalması veya ATG veya OKT3 kullanılması
  - ◆ EBV seroloji uygunsuzluğu
  - ◆ Primer EBV infeksiyonu
  - ◆ Splenektomi

**TARAMA: Allo-KHT+ T-hc.eksiltme, MUD/ doku uyumsuz**

**Viral Yük 10-100 misli  $\uparrow$  TEDAVİ**

**TEDAVİ: Donör lenfosit infüzyonu (A-II), Rituximab (anti-CD20 antikor) (CII)**

**Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the  
German Society for Hematology and Oncology**  
*Sandherr M, et al. Annals of Oncology 2006*

- **CMV PROFİLAKSİ: KHN+ D (+ ) veya R(+)** ise  
Gansiklovir veya Foskarnet-AI
- **UZAMIŞ PROFİLAKSİ: Ciddi Kr.GVHD, Yoğun  
KS, T-hc.eksiltmesi**
- **DİĞER GRUPLARA PROFİLAKSİ  
ÖNERİLMİYOR-AII**

**Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the  
German Society for Hematology and Oncology**  
*Sandherr M, et al. Annals of Oncology 2006*

- **EBV-PTLD: Allo KHN+  $\geq 3$  risk faktörü**
- **Haftada 2 kez tarama**
- **$\geq 1000$  genom eşdeğer/ml, hızla artan titre**
- **Tek doz Rituximab-AII**
- **İnfluenza: Aşılama-BIII**
- **Adenovirus: Hemorajik sistit veya pnömoni,  
GVHD risk faktörü, TEMAS PROFİLAKSİSİ**

# CMV-TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

- KS VEYA ATG ALANLARDA , GCV ALIRKEN VİRAL YÜK ARTABİLİR (%30-40)
- DAHA ÖNCE HİÇ GCV ALMAMIŞ HASTADA İLK 4 HAFTA DİRENÇ OLASILIĞI ZAYIF
- KANTİTATİF TEST İLE VİRAL YÜK AZALANA KADAR GCV İNDÜKSİYON DOZUNDA

*Nichols WG Blood 2001  
Kanda WY Blood 2001*



## **ECIL-2: KHN; EBV-PTL**

- **PCR ile EBV viremi takibi önerilmektedir (BII)**
- **Tx sonrası takip başlamalı, yüksek riskli hastalarda 3 ay sürmelidir (BII).**
- **Takip haftada bir kez önerilir (BII).**
- **Stratejiler bireysel olarak ayarlanmalıdır.**

# DİRENÇ- HANGİ DURUMDA ?

- 2.haftadan sonra ve 2 haftadan uzun sürüyorsa (10 log. artış/bazalin 3 misli artış)
- Uzun süreli antiviral kullanımı
- Subklinik CMV reaktivasyonu
- Düşük antiviral düzeyi
- Ağır immunsüresyon
- Pediatrik hasta+ Ciddi immünyetmezlik sendromları

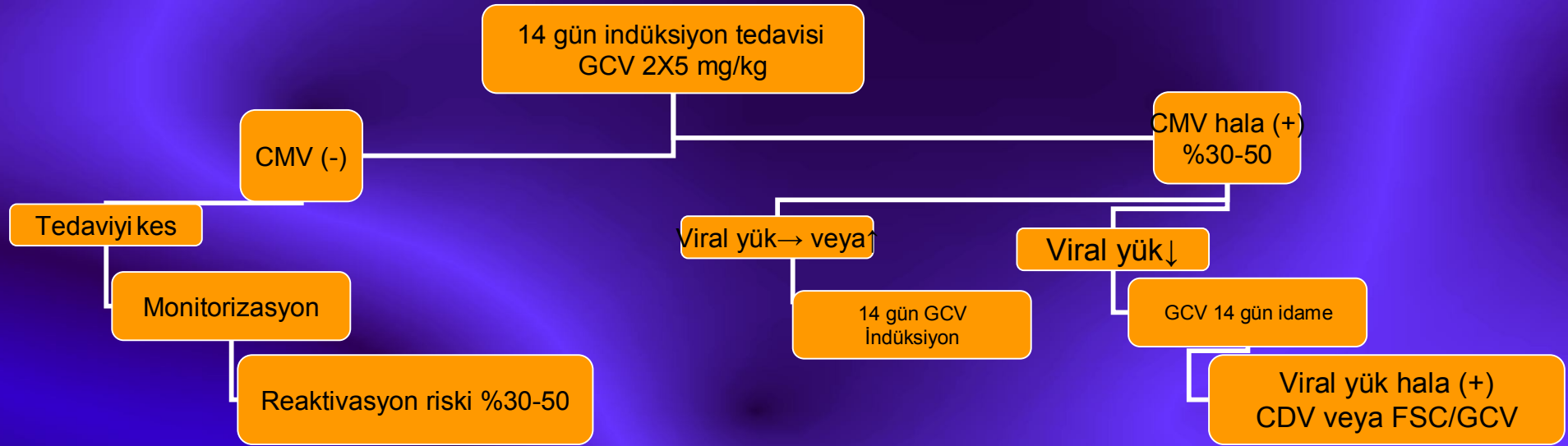
**GENOTİPİK TEST**

**GANSİKLOVİR DOZUNU ARTIR**

**KOMBİNASYON**

***Kanda WY Blood 2001***  
***Nichols WG Blood 2001***

# Preemptif Yaklaşım



# KİT İNFEKSİYONLARINDA BAZI SORUNLAR

## ■ HEMORAJİK SİSTİT

Kemoterapotik toksisitesi (engrafman öncesi, kendini sınırlar)

GVHD

Viral infeksiyon: BKV, CMV, Adenovirus

## ■ ADENOVİRUS: Pnömoni, hepatit, sistit, ishal, disemine infeksiyon ; cidofovir, ribavirin?

ÇOCUKLAR, URD, ALEMTUZUMAB

TANI: KÜLTÜR, HİSTOPATOLOJİ, PLAZMA KANTİTATİF PCR

TARAMA ÖNERİLMİYOR

## ■ BK-VİRUS: KHN; %95 VİRÜRİ, >10.000 kopya/ml

Cidofovir, Leflunamid

# SONUÇLAR

- ARTAN VİRAL İNFEKSİYONLAR
- ÖNEMLİ MORBİDİTE VE MORTALİTE
- YENİ HIZLI TANI YÖNTEMLERİ
- YENİ ANTİVİRAL AJANLAR
- SURVEYANS VE PREEMPTİF TEDAVİ
- TANI VE TEDAVİ STRATEJİLERİ