

# Kök Hücre Nakli Sonrası Viral Kemoproflaksi

Dr.Hande Arslan  
BÜTF İnfeksiyon Hastalıkları Klinik  
Mikrobiyoloji AD  
27.02.2010

# 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

## PREFACE

This report, cosponsored by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), National Marrow Donor Program (NMDP), European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), American Society for Blood and Marrow Transplant (ASBMT), Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases (AMMI), the Center for Disease Control and Prevention (CDC), and the Health Resources and Services Administration, represents an update of the guidelines published in 2000 for preventing infections among hematopoietic cell transplantation (HCT) recipients



**3<sup>rd</sup>  
European  
Conference on  
Infections in  
Leukemia**

## **ECIL 1, 2 and 3 Introduction**

Catherine Cordonnier, Thierry Calandra

**September 25 - 26 2009, Juan-les-Pins - France**



**The ECIL is a common initiative of:**

- the Infectious Diseases Working Party of the EBMT**
- the Infectious Diseases Group of the EORTC**
- the Supportive Care group of the European LeukemiaNet**
- the Immunocompromised Host Society**

## GUIDELINES

### Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation

J Zaia<sup>1</sup>, L Baden<sup>2</sup>, MJ Boeckh<sup>3</sup>, S Chakrabarti<sup>4</sup>, H Einsele<sup>5</sup>, P Ljungman<sup>6</sup>, GB McDonald<sup>7</sup> and H Hirsch<sup>8</sup>

<sup>1</sup>City of Hope, Duarte, CA, USA; <sup>2</sup>Brigham and Washington Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA; <sup>3</sup>Wurzburg Medizinische Klinik und Poliklinik II, University of Würzburg, Würzburg, Germany; <sup>4</sup>Stockholm, Sweden; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital, Basel, Switzerland

*Bone Marrow Transplantation* (2009) 44, 47

**Keywords:** virus; infections; hematopoietic cell transplantation

### Working Groups of ECIL 3 - 2009

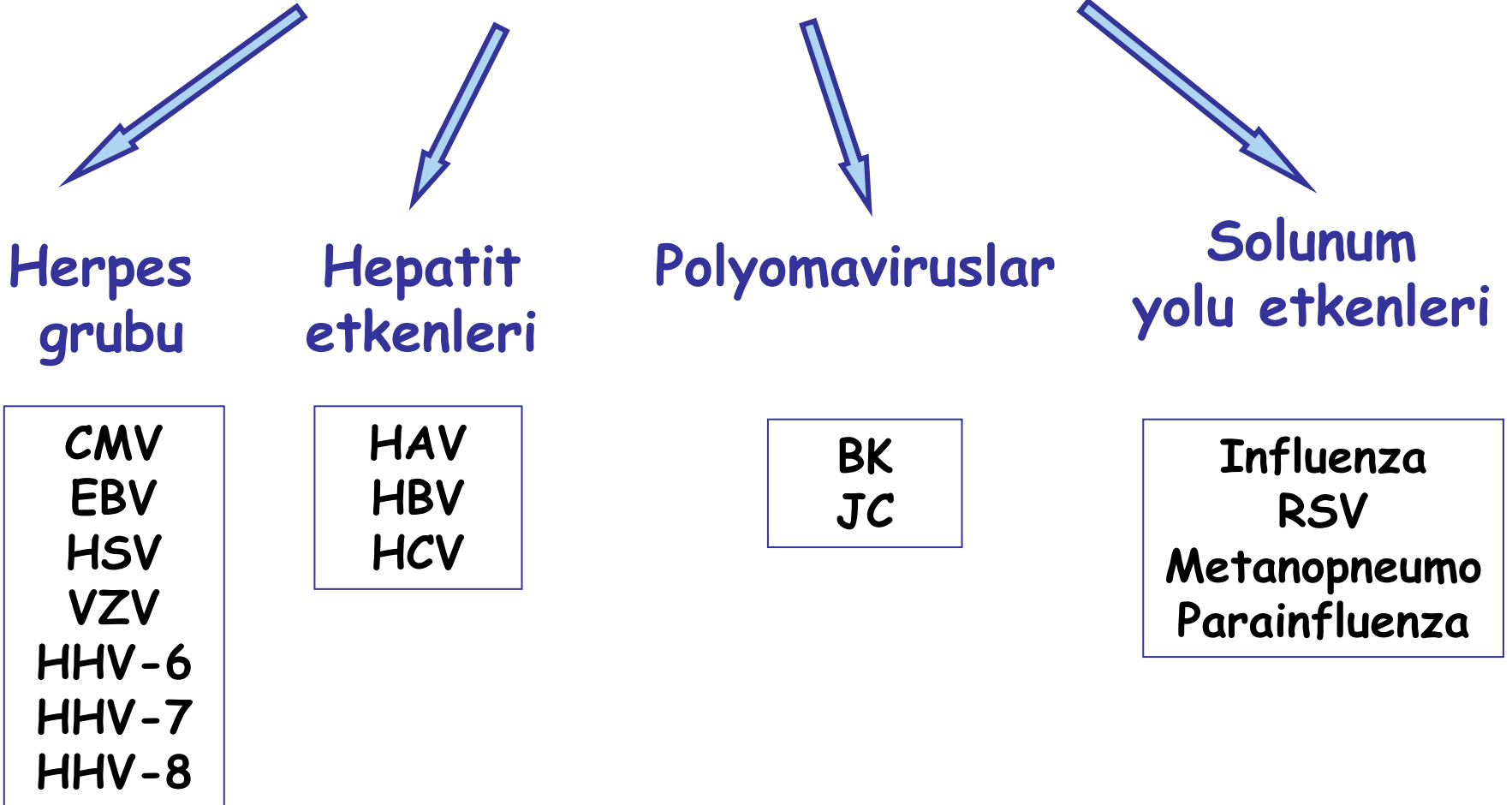
<b>Empirical Antifungals*</b>	<i>O Marchetti, C Cordonnier, T Calandra,</i>
<b>Antifungal prophylaxis</b>	<i>J Maertens, O Cornely, P Frère, W Heinz, C Lass-Flörl</i>
<b>Antifungal therapy</b>	<i>R Herbrecht, B Gachot, U Fluckiger, P Ribaud, A Thiebaut</i>
<b>CMV, HHV6 and EBV</b>	<i>P Ljungman, R de la Camara, D Engelhard, H Einsele, P Reusser, J Styczynski, K Ward</i>
<b>Zygomycosis §</b>	<i>G Pettrikos, A Skiada, F Lanternier, A Groll, Raoul Herbrecht, L Pagano, S Zimmer, O Lortholary</i>
<b>Classical diagnostic procedures of IFI</b>	<i>J Bille, M Arendrup, E Dannaoui, C Kibbler, M Ruhnke, C P Heussel</i>
<b>Non-invasive diagnostic procedures for Aspergillus</b>	<i>S Bretagne, P Verweij, J Loeffler, J Maertens, P Donnelly, RM Barnes, T Lernbecher, L White, M Cuenca-Estrella</i>
<b>Non-invasive diagnostic procedures for yeasts</b>	<i>C Viscoli, M Mikulska, T Calandra, M Sanguinetti, J Ponton, D Poullain</i>
<b>βéta-D glucane</b>	<i>O Marchetti, F Lamoth, M Cruciani, E Castagnola, O Lortholary, M Richardson</i>

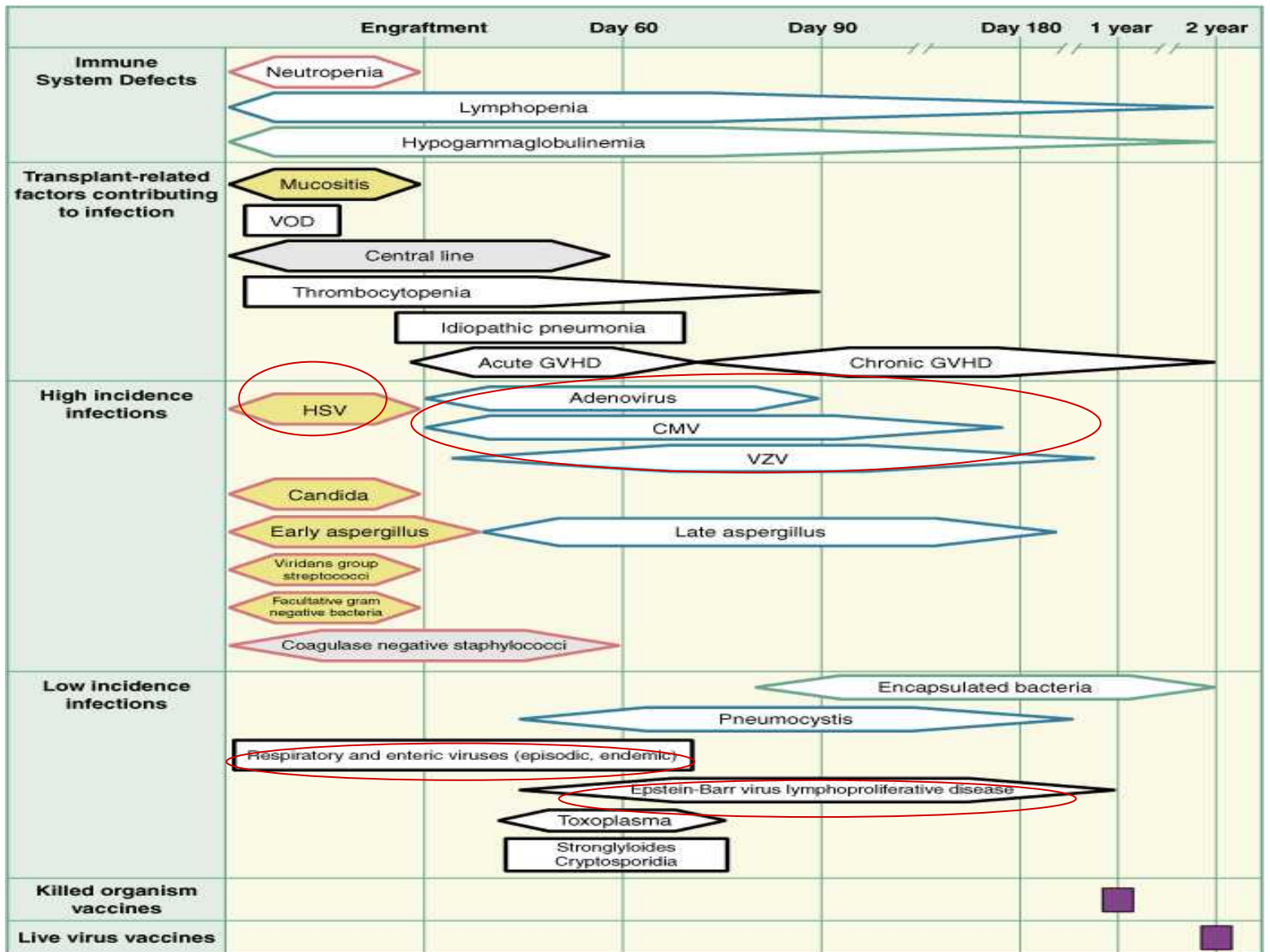


• In white: Updated topics from previous ECILs

• § In yellow: New ECIL 3 2009 topics

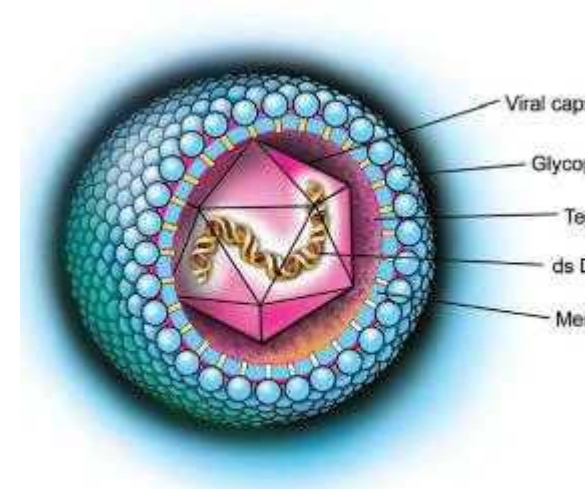
# Kök Hücre Nakli Sonrası Viral Etkenler





# CMV

- **İntersitisiyel pnömoni (%63)**
  - Allojeneik KHN sonrası görülen en ciddi infeksiyon
  - Mortalite >% 50
    - Akciğerde GVHD reaktivasyonu
    - Antiviral tedavilere yanıtızsızlık
- **GIS tutulumu (%26)**
  - Genellikle GVHD ile beraber
  - Tedavi yanıtızsızlığı yüksek
- **CMV retinititi (%5)**



HCMV Human Cytomegalovirus

# CMV Hastalık / hastalık rekürrensünün önlenmesi

- Transplantasyon sonrası CMV hastalığı riski taşıyanlar:
  - CMV seropozitif alıcılar
  - CMV pozitif donörden nakil yapılan CMV seronegatif alıcılar
- Bu gruplar engrafmandan başlayarak en az 100 gün süreyle koruma programına alınmalıdır (AI).



# CMV Hastalık/ hastalık rekürrensünün önlenmesi

- **Allojeneik KHN alıcıları için;**

- Proflaksi
- Preemptif tedavi

(Klinisyen hastanın durumunu ve viroloji laboratuvarının destek kapasitesini bilerek karar vermelidir.)

- **Otolog KHN alıcıları için**

- Preemptif tedavi

- **Proflaksi:** Primer CMV infeksiyonunu veya CMV reaktivasyonunu önlemek için antiviral kullanımı
- **Preemptif tedavi** Tarama testleri ile CMV varlığı saptanmış asemptomatik hastalara antiviral tedavi verilmesi

**Allojeneik KHN alıcıları**

# Proflaksi

- CMV hastalığı için yüksek riskli alt gruplara uygulanması önerilir. (ECIL)
- **Amaç:** Reaktivasyonun önlenmesi.
  - Engrafman döneminden başlayarak 100. güne kadar
    - Gansiklovir
    - Yüksek doz asiklovir
    - Valasiklovir

# Gansiklovir

- Proflaksiye :
  - Engrafman döneminde başlanır (AI)
  - Transplant öncesi hazırlama rejimine kısa bir proflaktik dönem eklenebilir (CIII). (ASBMT)

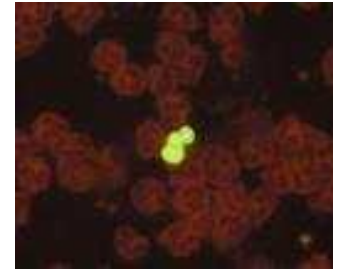
- **Asiklovir veya valasiklovir**
  - Eş zamanlı viral monitörizasyon gerekir
  - CMV replikasyonuna ait bulgu saptandığında CMV antiviral tedavisi başlanması önerilir (AI).
- **IVIG**
  - Proflakside önerilmemektedir (EIII).

# Preemptif tedavi

- Tüm allojeneik KHN alıcılarında etkindir.  
( (D+/R-) alıcılarda profilaksiye tercih edilir)
- **Amaç:** CMV replikasyonu bulgusu olan hastaları tedavi etmek;

## 1.Replikasyonun varlığını doğru ve hızlı saptamak

- CMV PCR
- CMV pp 65 Ag
- CMV-RNA



## 2.Etkin antiviral tedavinin hemen sağlanarak hastaya başlanması

# Preemptif tedavi

## KHN sonrası

- 10-100 gün /haftada bir virus varlığı araştırılmalı
- Engrafmandan sonraki ilk 100 gün içinde CMV viremi veya antijenemi saptanan hastalara tedavi başlanmalıdır.
- CMV replikasyonu saptanan alıcıya tedavi başlanır.
- Tedavi sonrası rutin haftalık viremi takibi devamı
- Takip süresinin uzatılacağı durumlar:
  - Akut ve kronik GVHD
  - Erken CMV reaktivasyonu
  - Akraba dışı veya HLA uygunsuz nakil (BII)



# Preemptif tedavi

## - Birinci kuşak tedavi seçenekleri

- Gansiklovir (ilk)
- Foskarnet (ikinci )
- Valgansiklovir (Düşük riskli hastalarda/ağır GIS GVHH yoksa)

## - Tedavi süresi

- Minimum iki hafta (AI).
- Bu süre sonunda viremi sürüyorsa / viremi saptanmayacak düzeye gelene kadar (AI).

# Gansiklovir ilişkili nötropeni;

- Gansiklovir alan alıcılarda
  - Haftada iki kez lökosit bakılmalı
  - Gansiklovir ilişkili nötropeni saptandığında (<1000)
    - G-CSF kullanılmalı
    - Gansiklovir 2 gün kesilmeli
  - Nötropeni düzeldiğinde ( >1000) gansiklovir devam edilmeli

# Antiviral direnci;

- Daha evvel antiviral tedavi almamış alıcılarda nadir görülür. Bu hastalarda;
  - Antiviral tedavi başlangıcından hemen sonraki viral replikasyon artışı direnç göstergesi değildir.
  - Tedavinini ikinci haftasından sonra hala yükselme devam ediyorsa
  - CMV hastalığı bulguları gözleniyorsa direnç düşünülmeli ve tedavi değiştirilmelidir.

# Antiviral direnci;

- İmmünyetizlik nedeniyle nakil olan çocuklarda
- T-cell uzaklaştırılmış graft nakli yapılanlarda
- Anti-T hücre antikoru alanlarda görülebilir.
  
- Diğer ajan (foskarnet veya gansiklovir kullanılmalıdır)
- Sidofovir 5mg/kg ikinci kuşak tedavi alternatifi (renal fonksiyonları takip etmek koşuluyla)

# Transplantasyon öncesinde CMV hastalığı saptanan alıcı adaylarında

- Transplantasyon hastalık tamamen tedavi edilene kadar ertelenmelidir (BII).
- Tedavi sonrası gerçekleştirilen KHN sonrasında profilaksi için ikincil anti-CMV ilaçları kullanılmalıdır (BIII).
- Nakil sürecinde preengrafman dönemini de içine alacak şekilde çok yakın takip edilmeli ve düşük viremi varlığında zaman kaybedilmeden preemtif tedavi uygulanmalıdır (BIII).

Otolog KHN alıcıları

# Preemptif strateji

- Semptomatik CMV replikasyonu açısından risk taşıyan otolog alıcılar
  - Total vücut ışınlaması alanlar
  - T hücre uzaklaştırılmış graft alıcıları
  - KHN öncesi son altı ay içinde alemtuzumab, FLU veya 2-klorodeoksiadenozin tedavisi uygulananlar
- KHN sonrası ilk 60 gün (CIII)

# Preemptif strateji

- Tedavi stratejisi;
  - CD34+ seçilmiş hücre graftı transplante edilen hastalarda antiijenemi saptandığında
  - Diğer otolog alıcılar için daha yüksek düzey antiijenemi (>5pozitif hücre/yayma) veya viremi varlığında (CIII).
- Tedavide en az iki hafta gansiklovir veya foskarnet kullanılmalıdır.



# Geç Dönem CMV hastalığı

- Reaktivasyonu önlemeye yönelik stratejiler sonucu gelişebilir
- GVHD tedavisi ya da gansiklovir tedavisi CMV özgül T hücre immünesinin iyileşmesini geciktirebilir
- 146 hastalık bir seride
  - median 146 gün
  - % 18 hasta
  - % 46 mortalite

*Patel R, 1996*

# CMV Önleme stratejileri

Endikasyon	İlk seçenek	Alternatif
Preemptif tedavi ( >100 gün)	Gansiklovir 5 mg/kg (i.v.)	Foscarnet (AI) 2x60 mg/g 90mg/g
Allojeneik alıcılar Kanda CMN varlığı saptanan tüm hastalara	Allojeneik alıcılar İndüksiyon;7-14 g 2x5 mg/kg İdame; 14-21g 1x5 mg/kg Viremi negatifleşene kadar	Valgansiklovir(BII) 2x900mg/g 1x900mg/g
Otolog alıcılar Yüksek riskli CMV + >5 hücre/slayt (CD34 depleted ise 1 hücre/slayt)	Otolog alıcılar Allojeneik alıcılar İndüksiyon;7-14 g 2x5 mg/kg İdame; 14-21g 1x5 mg/kg	Cidofovir (CII)

Tedavi sonrası 100.güne kadar replikasyon takibine devam

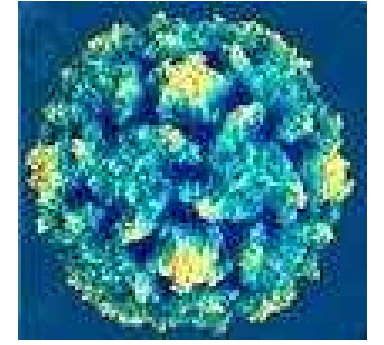
# CMV Önleme stratejileri

Endikasyon	İlk seçenek	Alternatif
Proflaksi (engrafman-100g)	Gansiklovir 5 mg/kg (i.v.)	Foscarnet (CIII) 2x60 mg/g 90mg/g
Allojeneik alıcılar	İndüksiyon; 2x5 mg/kg 5-7g İdame; 1x5 mg/kg 100g	Asiklovir * (CI) 4x800mg/g  Valasiklovir* (CI) 3-4x2 g/g

\*Beraberinde viremi takibi yapılarak



# EBV



## Primer sendromlar:

- İnfeksiyöz mononükleoz
- Kronik aktif EBV infeksiyonları
- X e bağlı lenfoproliferatif sendrom

## EBV ilişkili tümörler (reaktivasyon sendromları)

- İmmünyetmezlikli hastada lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH)
- Burkitt Lenfoma (NHL)
- Nazofarengial karsinom
- NK lösemi
- HD
- Hemofagositik lenfohistiyositis
- Anjioplastik T cell lenfoma

## EBV ilişkili post transplant hastalık

- Ensefalit/ miyelit
- Pnömoni
- Hepatit

# PTLH

Transplantasyon sonrası  
T-hücrelerin iyatrojenik baskılanmasıyla gelişen  
Neoplastik lenfoproliferasyonla seyreden

} heterojen  
EBV hastalık  
gruplarıdır.

Allojeneik yüksek riskli hastalarda prognozu kötüdür.

# Allojeneik alıcılarda PTLH için risk faktörleri

- Akraba dışı veya HLA uygunsuz nakil (BII)
- T hücre depleasyonu
- Anti T hücre antikor kullanılması
- Kord kanı transplantasyonu (ASBMT;ECIL)

EBV seroloji uygunsuzluğu  
Splenektomi  
Kronik GVHD

Minör risk faktörleri  
(ECIL)

# 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



# Proflaksi

- Allo KHT hastaları için
  - **Antiviraller**; EBV-PTLH gelişmesi üzerine etkilerini bildiren herhangi bir veri yok, önerilmemekte (EII)
  - **IV IG** nin proflaksi üzerine etkisi yoktur (DIII)
  - **Donör derive EBV spesifik CTL** ümit vaat ediyor (CII) (**ASBMT**)

# Preemptif strateji

## Tanı yöntemleri

- Kantitatif PCR teknikleri kullanılmalıdır.
- Yüksek riskli Allo-KHT için PCR ile EBV viremi takibi önerilmektedir (BII)
- (ECIL)
- Tx sonrası takip başlamalı, yüksek riskli hastalarda 3 ay sürmelidir (BII).
- Takip haftada bir kez önerilir (BII).
- Stratejiler bireysel olarak ayarlanmalıdır.

# Preemptif tedavi

Viremi varlığı tespit edildiğinde

Mümkünse immünsüpresif tedavinin azaltılması (BII)

+

1. Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup>, 1-2 doz (AII)
2. Donör EBV-spesifik sitotoksik T hücre tedavisi (CII)

yanıt;

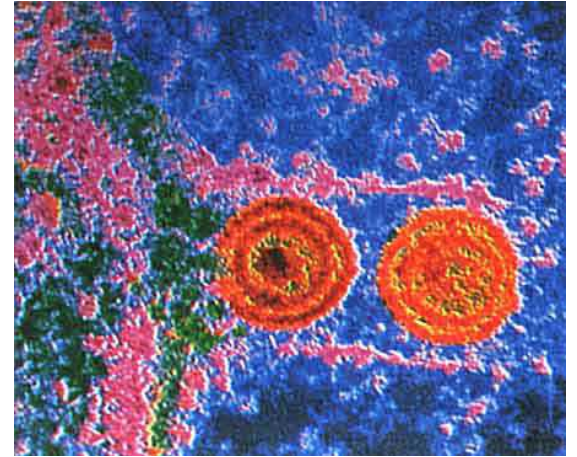
Tedavinin birinci haftasında viral yükte en az 1 log'luk azalmanın saptanması (BIII)

سوقها العظيم من المصانع والحدائق الجميلة



سوقها العظيم من المصانع والحدائق الجميلة

# HSV



- KHN sonrası seropozitif hastada reaktivasyon %80
- Hastalık reaktivasyonu genellikle posttrans ilk 4 haftanın içinde görülüyor.
- Genellikle mukokutanöz
  - Orofarengial %80
  - Genital %10-15
  - Nadiren özefagus, larinks tutulumu vb.

# HSV reaktivasyonunun önlenmesi

## Seronegatif alıcıda

- HSV seronegatif alıcılarda primer infeksiyon riski çok düşüktür; verici seropozitif olsa dahi kemoproflaksi önerilmez

# HSV reaktivasyonunun önlenmesi

## Seropozitif alıcıda profilaksi

- Reaktivasyon riskini %5'e düşürür
  - Tüm allojeneik seropozitif alıcılara
  - Hazırlama rejimi döneminde başlanmalı
    - Engrafman oluşana
    - Mukozit çözülene
    - Ortalama 30 gün kadar
- } hangisi daha uzunsa uygulanmalıdır (AI)
- Profilaksi süresinin uzatılacağı durumlar
    - GVHD
    - İmmünsüpresif tedavi (steroid dahil)

# HSV reaktivasyonunun önlenmesi

## Antiviraller

- Asiklovir (oral veya intravenöz) (AI)
- Valasiklovir (BIII)
- KHN alıcılarında CMV profilaksisi amacıyla kullanılan gansiklovir HSV'yi önlemekte yeterlidir (AII).



# HSV reaktivasyonunun önlenmesi

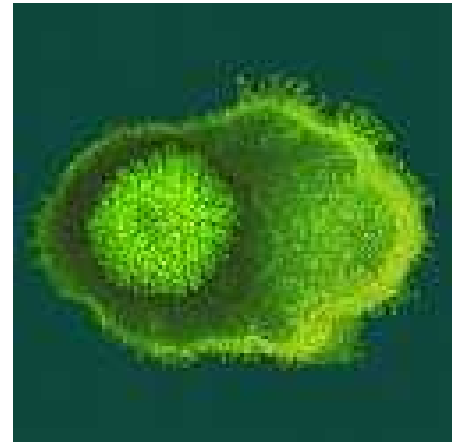
Endikasyon	İlk seçenek	Alternatif
<b>Seropozitif alıcı</b>  Erken dönem reaktivasyonun önlenmesi	<b>Asiklovir</b> Erişkin/ adolesan (AI) 2x 400-800 mg/g (po) 2x250 mg/m <sup>2</sup> g (i.v.) Pediatrik (BIII) 3 X250mg/m <sup>2</sup> g 4 X 125 mg/m <sup>2</sup> g	<b>Valasiklovir</b> Erişkin/adolesan(CIII) 1x500mg/g 2x500mg/g Pediatrik (BIII) 2x250 mg/g
<b>Seropozitif alıcı</b>  Geç dönem (GVHD immünsüpresif ted.) Reaktivasyonun önlenmesi	<b>Asiklovir</b> Erişkin/ adolesan 2x 800 mg/g (po) ilk yıl Pediatrik 60-90 mg/kg/ g (p.o.)(2-3 doza bölünerek)	

Partie  
du  
Bosphore.



# VZV

- Akut VZV infeksiyonu → suçiçeği
- Latent VZV reaktivasyonu → zona



- KHN sonrası ilk yılda alıcıların %40'ında
  - % 5 suçiçeği
  - % 95 zona
  - Ortalama gelişme zamanı 5. ay

## • Klinik

- Cilt lezyonları

- Visseral tutulum;

- hemorojik pnömoni,
- hepatit
- menenjit

ölümcül seyredebilir

# VZV reaktivasyonunun önlenmesi

## Bir yıllık asiklovir uygulaması

- Seropozitif allojeneik (BI)
- Seropozitif otolog (CII) KHN alıcılarında önerilmektedir.
- Allojeneik alıcılarda
  - cGVHD gelişen
  - halen sistemik immünsüpresyon alma ihtiyacı olanlarda süre **bir yıldan sonraya da uzatılabilir.**
- Oral medikasyon uygulanabiliyorsa valasiklovir asiklovire alternatiftir (BII).

# Pasif immünizasyon ve KHN alıcıları

## Seronegatif KHN alıcıları

- <24 ay allojeneik
- >24 ay allojeneik/immünsüpresif tedaviye devam eden
- cGVHD bulunan

## Seropozitif KHN

- Yüksek doz steroid tedavisi
- T hücre depleasyonu

Suçiçeği

veya

zonalı

veya

aşı sonrası döküntülü  
bir kişi ile temastan  
sonraki

96 saat içinde

pasif immünizasyon  
almalıdır

## Pasif immünizasyon

- Varicella hiperimmunglobulini (AII)
- Bu tedavinin uygulanamadığı durumlarda asiklovir veya valasiklovir alternatif olabilir (CII).

# VZV hastalığının önlenmesi

Endikasyon	İlk seçenek	Alternatif
<b>Proflaksi</b>  Allogeneik(BI) Otolog (CII)  (Bir yıl)	<b>Asiklovir</b> Erişkin/ adolesan 2x 800 mg (po) Pediatrik 60-80 mg/kg/ gün (p.o.)(2-3 doza bölünerek)	Valasiklovir
<b>Temas sonrası proflaksi</b> Riskli temas sonrası riskli gruba  Tercihan ilk 48 saat içinde	<b>Varicella zoster Ig</b> Erişkin/ adolesan Toplam 625 Ünite IM AII Pediatrik 125 U /10 kgIM AII	Valasiklovir

# Human Herpes Virus (HHV) 6 ve 7

HHV-6 6. hastalık ( roseola) etkeni  
HHV-7 ile ilişkilendirilmiş klinik yok } 5 yaşına kadar  
tüm çocuklar

## KHN sonrası HHV-6 ilişkili komplikasyonlar

- Allojeneik; reaktivasyon sık (%40-60).

- Hepatit
- Ateş
- Döküntü
- İdiyopatik pulmoner sendrom
- Gecikmiş trombosit ve monosit engrafmanı,
- Limbik ensefalit

Viremi ile  
ilişkilendirilen  
tablolar

## • KHN sonrası HHV-7 ilişkili komplikasyonlar

- Henüz tanımlanmamıştır.



# Human Herpes Virus (HHV) 6 ve 7

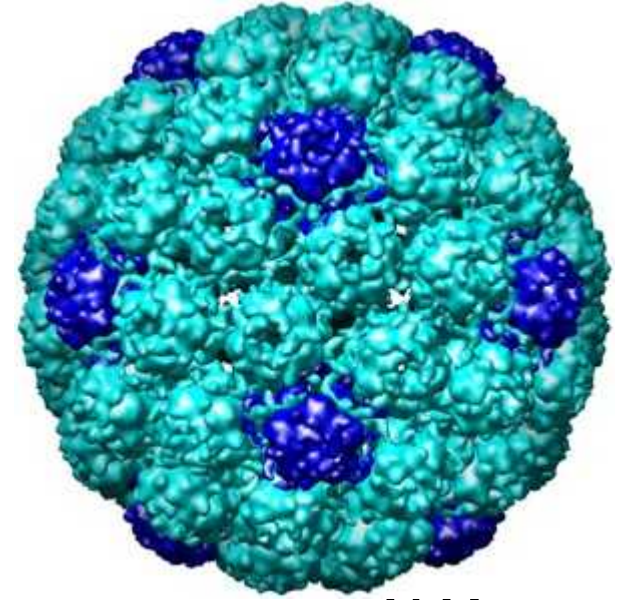
Bu iki virus için hali hazırda proflaksi ve preemtif tedavi önerisi yoktur (DIII).

# HHV-8

- KHN sonrası HHV-8 ilişkili hastalıklar (örn. Kaposi sarkomu) nadiren görülür.
- Bu virusla ilgili profilaksi veya preemptif tedavi önerisi yoktur.



# Polyomavirüs (BK ve JC)



- Toplumun %50-90'ı 10 yaşından önce seropozitif.
- KHN sonrası;  
Sellüler immünitelerdeki hasarlanma → BKV reaktivasyonu  
  
KHN'den 3-6 hafta sonra (engrafmandan sonra) alıcıların %5-15'inde hemorajik sistit görülür.

# Hastalıktan korunma

- Kinolonların veya sidofovirin spesifik proflaksi için kullanımını destekleyen veri yoktur (DIII)
- BKV viremi veya virüri geliştiren asemptomatik hastada florokinolonların (siprofloksasin, levofloksasin) preemtif kullanımı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur (DIII)
- Sidofovirin preemotive kullanımını destekleyen veri yoktur (DIII)

# Toplum kökenli viral infeksiyonlar

# Influenza salgınlarında korunma

Endikasyon	İlk seçenek	Alternatif
<b>Genel korunma</b> Influenza A ve B	<b>Aşı</b> Hayat boyu her yıl	
<b>Toplum kökenli veya nozokomiyal salgınlar sırasında korunma</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- &lt; 24 ay KHN alıcıları</li><li>- &gt; 24 ay KHN alıcıları</li><li>- İmmünsüpresif tedavi</li><li>- cGVHD</li></ul> <i>Aşı etkin değilse</i> salgın süresince (BIII) <i>Aşı etkinse</i> Aşı+ 2 hafta	<b>Erişkin/ adolesan:</b> <b>Oseltamivir</b> ;1 x75mg (p.o.) <b>Rimantadin</b> 2X100mg/g (p.o.) <b>Zanamivir</b> ;2x5 mg/g (inh) <b>Pediyatrik:</b> <b>Rimantadin</b> <b>Oseltamivir</b> <b>Zanamivir</b>	Amantadin

# RSV

- KHN alıcıları  
Preengrafman döneminde ve lenfopenik ise  
veya  
Obstrüktif solunum yolu problemi varlığında  
  
ağır RSV pnömonisi riski taşırlar.
- Bu hastalar için önerilen kesin bir korunma önerisi yok.
  - **Preemptif tedavi:** Ribavirin kullanımı
  - **Proflaksi:** RSV mevsimi boyunca Palivizumab (RSV monoklonal ab.) + i.v.IG uygulaması (hipogammaglobülinemili çocuklar)



# Parainfluenza

# Human Metapneumovirus

- KHN alıcılarında ağır hastalık yapabilirler
- Korunmak için öneri yoktur

*Asli Angora*



Made in  
Czechoslovakia