

3. Ulusal
Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi-2015
18-22 Kasım 2015

- Kök hücre
- Nakil ön
- Uzun sü
- Yüksek
- Çok say
- Yoğun i
- Yetersiz

09:55

22.11.2015

14:02:54

**DİLEK
ÇOLAK**

ANTI-CMV DİRENÇ: OLGULAR

Prof. Dr. Dilek Çolak
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Tıbbi Viroloji BD

Olgu 1

- 52y, E, kalp transplantasyonu (tx), V+/A+
- Profilaksi 6 ay (gansiklovir)
- 8. ay \Rightarrow CMV antijenemi testi +
469/2x10⁵ PKL
- Gansiklovir
 - 1 hafta sonra 1230/2x10⁵ PKL
 - 2 hafta sonra 2200/2x10⁵ PKL

Olgu 1

1. Ne yapmalı?
 - a) Gansiklovire direnç söz konusu.
Gansiklovir kesilip, foskarnet başlanmalı
 - b) Gansiklovir tedavisine devam edilmeli
 - c) Tedaviye foskarnet de eklenmeli

Olgu 1

1. Ne yapmalı?

- a) Gansiklovire direnç söz konusu.
Gansiklovir kesilip, foskarnet başlanmalı
- b) Gansiklovir tedavisine devam edilmeli**
- c) Tedaviye foskarnet de eklenmeli

Tedavinin ilk 2 haftasında viral yükte artış olabilir, bu direnç göstergesi değildir

Olgu 1

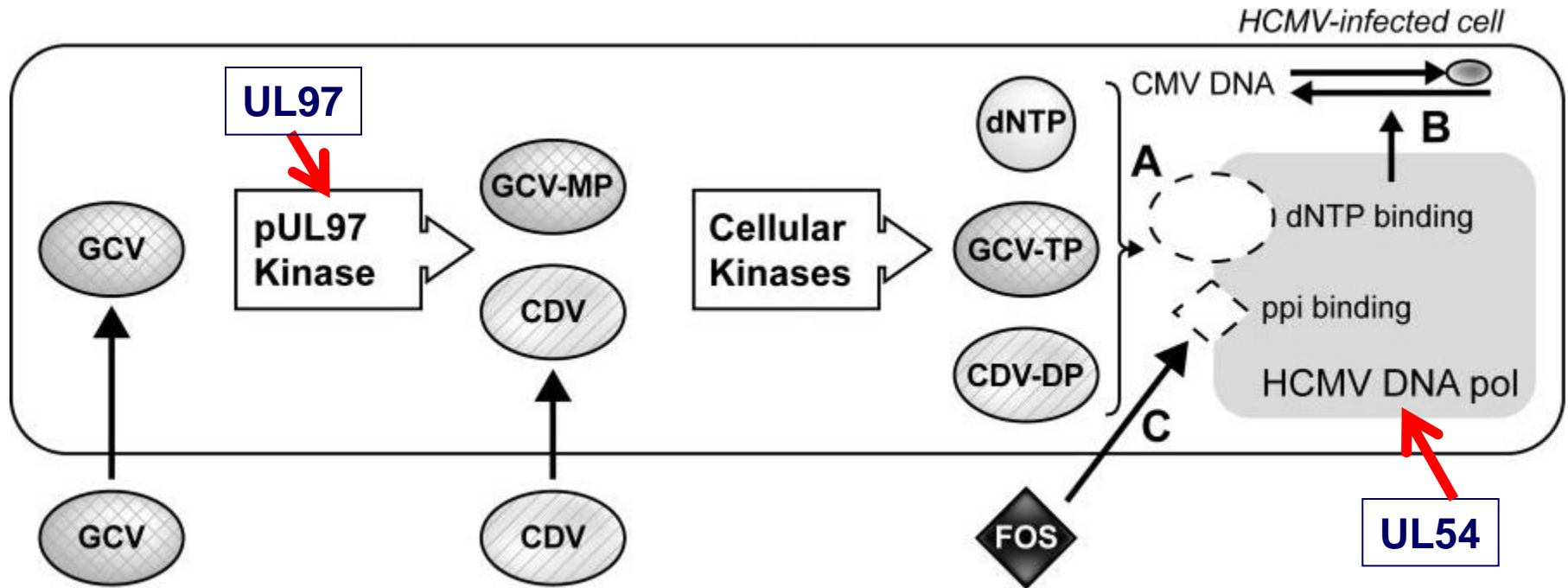
CMV antijenemi
testi

- Gansiklovir
 - 1 hafta sonra $1230/2 \times 10^5$ PKL
 - 2 hafta sonra $2200/2 \times 10^5$ PKL
 - 3 hafta sonra $3000/2 \times 10^5$ PKL
 - Direnç düşünülüyor, gansiklovir kesilip foskarnet başlanıyor
- Foskarnet
 - 1 hafta sonra $550/2 \times 10^5$ PKL
 - 2 hafta sonra negatif
 - 4 hafta sonra negatif

Anti-CMV İlaçlar

- Gansiklovir: 2'-deoksiguanozinin nükleozid analogudur. Viral DNA polimerazı inhibe eder. Viral DNA sentezini sonlandırır. Viral ve hücrel kinazlarla fosforile edilmesi gerekir, trifosfat formu aktiftir.
- Sidofovir: Nükleotid analogudur. Viral DNA polimerazı inhibe eder. Hücrel kinazlarla fosforile edilmesi gerekir, difosfat formu aktiftir.
- Foskarnet: Pirofosfat ile yarışa girerek viral DNA polimerazı inhibe eder. Fosforile edilmesi gerekmez.

Anti-CMV İlaçların Etki Mekanizmaları



GCV: Gansiklovir, CDV: Sidofovir, FOS: Foskarnet

Direnç Mutasyonlarının CMV Enfeksiyonlarının Tedavisindeki Etkisi

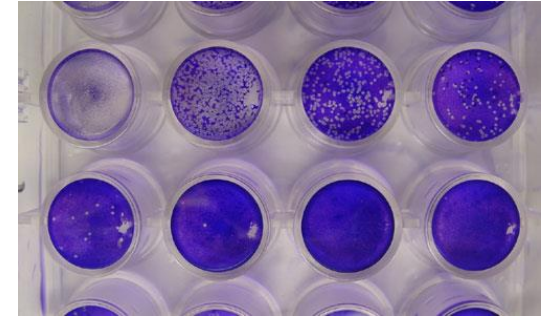
Mutasyon Bölgesi	Tedavi		
	Gansiklovir	Sidofovir	Foskarnet
UL97	+	-	-
UL54	+(sidofovir)	+(gansiklovir)	+

Anti-CMV İlaçlara Direnç Gelişiminde Risk Faktörleri

- Solid organ tx: Verici+/Alıcı-
- Kök hücre tx: Alıcı +
- Nakil öncesi T lenfositlerin uzaklaştırılması
- Uzun süreli antiviral tedavi (>3 ay)
- Yüksek viral yük
- Çok sayıda CMV hastalığı epizodu
- Yoğun immünsüpresif tedavi
- Yetersiz antiviral ilaç düzeyi

Antiviral Direnç Saptama Testleri

- Fenotipik testler
 - Plak redüksiyon testi (PRT)
 - Referans yöntem



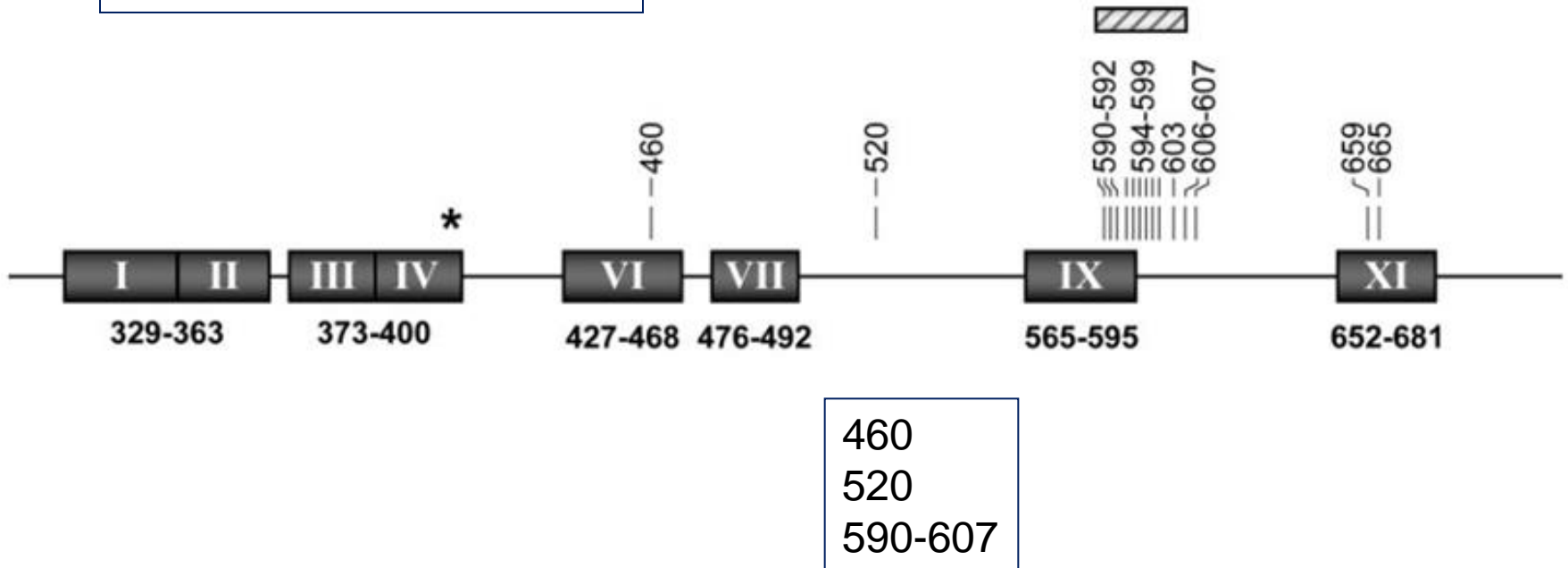
- Genotipik testler

UL97 ve UL54 genlerinde mutasyonların araştırılması

- RFLP
- Sekans analizi
- Viral yük testleri

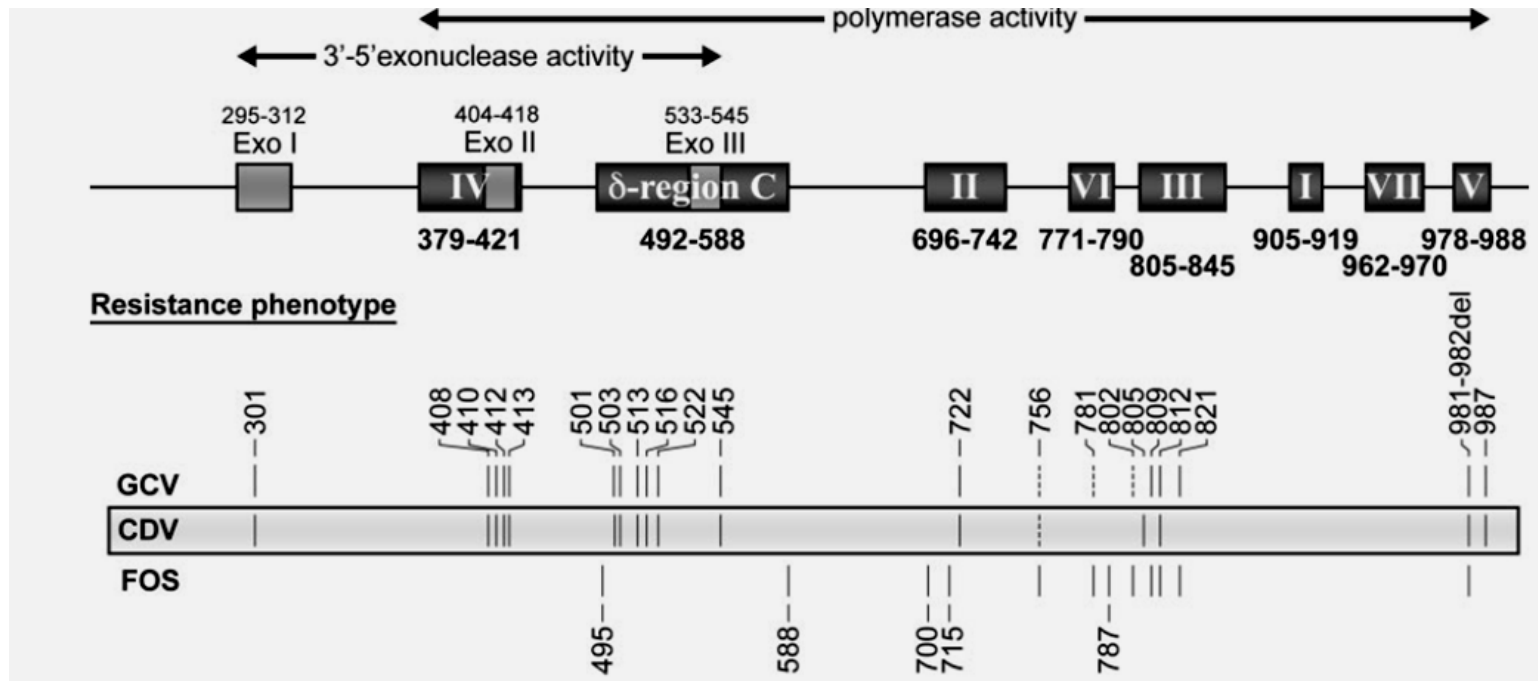
CMV UL97 Mutasyonları

- Gansiklovir direnci



Drew WL. Clin Infect Dis 2010

CMV UL54 Mutasyonları



Gansiklovir ve Sidofovir:
400-600
900-1000

Foskarnet:
696-850

Olgu 1

- UL97 sekans analizi: V559A
 - Tanımlanmamış bir mutasyon
 - Fenotipik testlerle doğrulanması lazım
- UL54 sekans analizi normal

Olgu 2

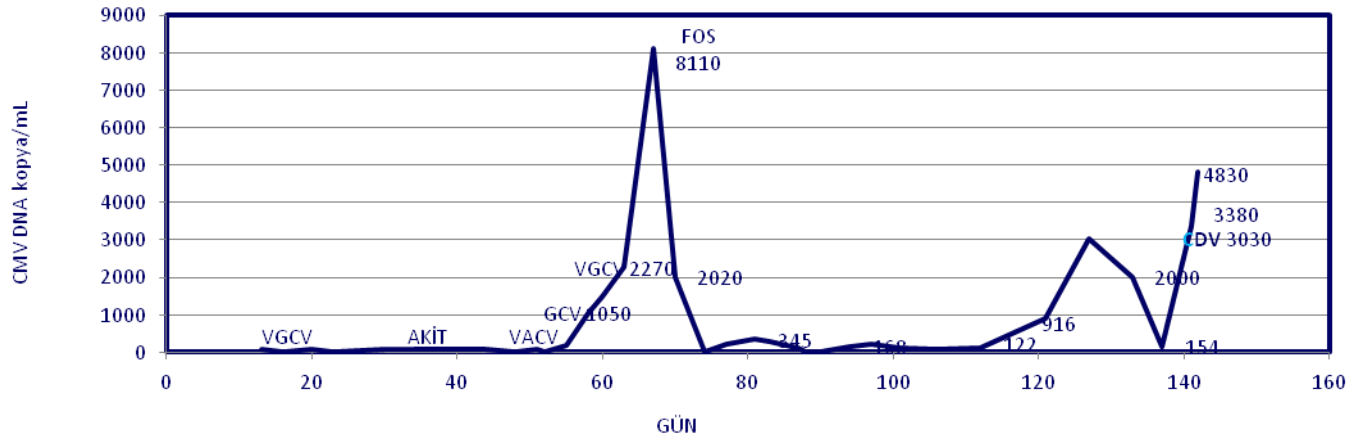
- 19y, E, ALL
- AKİT, V+/A+
- Tx.den 20 gün sonra: Ateş +
- Kanda CMV DNA 1050 kopya/mL
 - Gansiklovir başlanıyor
- Kanda CMV DNA 8110 kopya/mL

Olgu 2

- Tedavi öneriniz?
 - Gansiklovire devam ederim
 - Foskarnet başlarım
 - Sidofovir başlarım
 - Gansiklovir+Foskarnet

Olgu 2

- Hastaya foskarnet başlandı. Foskarnet tedavisi ile viral yük düştü. Ancak tekrar yükseldi. Tedaviye sidofovirle devam edildi. Viral yük tekrar yükseldi.



Olgu 2

- Hastada CMV açısından antiviral direnç araştırılmalı mı?
 - Evet
 - Hayır
 - Kararsızım

Olgu 2

- UL97: Mutasyon yok
- UL54: L802M (tanımlanmış direnç)
 - 756-809 “gansiklovir+foskarnet”
- Hasta sidofovir tedavisi alırken transplantasyonun 110. gününde kaybedildi.

Olgu 3

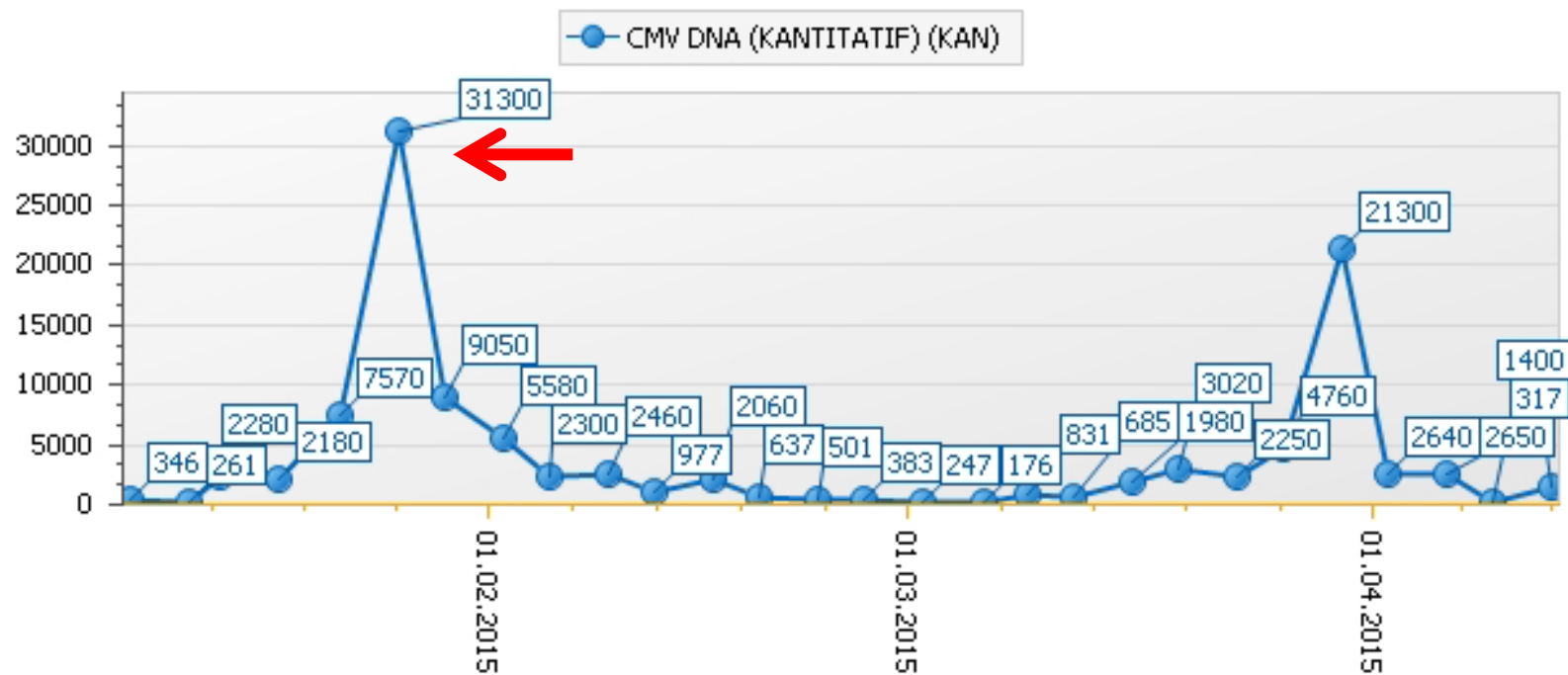
- 18y, E, ALL
- AKHT, V+/A+, 9/10 uyum, akraba dışı verici
- Tx sonrası 22.gün CMV DNA 406 kopya/mL
- 28. gün 2280 kopya/mL,
 - Pnömoni?
- 40. gün CMV DNA 31300 kopya/mL
 - Ateş, pnömoni
 - Gansiklovir tdv ile CMV negatifleşiyor

Gansiklovir

Olgu 3

- Tx sonrası 89. gün gansiklovir tedavisi devam etmekte iken CMV DNA tekrar pozitifleşiyor.
 - Gansiklovir kesilip foskarnet başlanıyor
- Tx sonrası 103. gün CMV DNA 21300 kopya/mL
 - Foskarnet tdv devam etmekte
 - CMV negatifleşiyor
- UL97: C603W (tanımlanmış direnç)

Olgu 3



Pediatric KHT alıcılarında UL97 Mutasyonları

- KHT yapılan 15 hasta
- 7 (%46.7) hastada UL97 mutasyonu:
 - C603W : dirençli
 - D605E : duyarlı
 - I1474T, F499S: tanımlanmış değil
 - C592G : dirençli
 - H520Q : dirençli
 - M460V : dirençli
 - A594T: dirençli

Olgu 4



- 62y, K, V+/A+
- Bir ay ara ile iki AC tx, valgansiklovir profilaksisi
- Tx.den bir ay sonra rejeksiyon tdv, kanda CMV DNA 100 kopya/mL
- Tx.den iki ay sonra rejeksiyon tdv, kanda CMV DNA 29200 kopya/mL
 - Ateş, halsizlik, pansitopeni
 - UL97 mutasyonu (L595W)



Foskarnet (3 hft)

Olgu 4

- Tx.den üç ay sonra kanda CMV DNA 2600 kopya/mL
 - UL97 mutasyonu (L595W)
 - Yeniden 3 hafta foskarnet tdv
 - CMV negatifleşiyor
 - 6 hafta idame tedavisi (foskarnet)

- Tx.den beş ay sonra akut rejeksiyon, steroid tdv
 - CMV DNA 300  1000  2900 kopya/mL
 - İki ay foskarnet tdv
 - CMV negatifleşiyor

Olgu

- Tx.den 8 ay sonra:
 - Pnömoni, GIS kanama, gastrit
 - AC ve mide biyopsi materyalinde CMV+
 - CMV DNA 7300 kopya/mL
- Tedavi öneriniz?
 - Gansiklovir
 - Foskarnet
 - Sidofovir

Olgu

- Tx.den 8 ay sonra:
 - UL97, UL54: **mutasyon yok!**
 - Gansiklovir + foskarnet tdv: 3 ay
 - Gastritte düzelme: oral valgansiklovir
- Tx.den 2.5 yıl sonra:
 - PTLH, sepsis ve ex

Olgu 4

