

# Behandling av Epstein-Barr virusrelaterade sjukdomar.

Nedanstående rekommendation utarbetades vid ett expertgruppsmöte som anordnades 21 mars 2012 av Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV). För utförlig information inom respektive område hänvisas till bakgrundsdokumentationen.

## Bakgrund

Ett samband mellan EBV-infektion och ett antal maligniteter, lymfoproliferativa och inflammatoriska tillstånd har länge varit känt. Den kliniska bilden är mångfacetterad och varierar från enstaka svullna lymfkörtlar till multiorganengagemang. Framgångar inom transplantation med ökat antal immunsupprimerade långtidsöverlevande patienter har satt EBV-relaterade tillstånd i fokus.

Den lytiska EBV-replikationen anses inte ha avgörande betydelse för dessa tillstånd, och därmed har antiviral terapi generellt ingen plats i behandlingen av dessa. Det finns dock många obesvarade frågor.

Följande rekommendationer har utarbetats för få en enhetlig handläggning av patienter med några av dessa sjukdomar med den nuvarande tillgängliga evidensen. Behandlingen av lymfom (exklusive PTLD) och andra maligniteter berörs inte i denna rekommendation utan hänvisas till befintliga vårdprogram/behandlingsprotokoll.

## Etiologi och epidemiologi

EBV är förknippat med ett tiotal cancerformer samt andra lymfoproliferativa tillstånd. Andelen som uppvisar tecken på tidigare genomgången EBV-infektion ökar med åldern: vid 5 års ålder är 50% seropositiva, vid 10 års ålder är 60-70% och vid 25 års ålder 90-95% i Sverige. EBV infekterar via slemhinnor, särskilt i munhåla och svalg, tar sig igenom epitelet och etablerar en bestående, livslång latent infektion av B-lymfocyter. Den primära EBV-infektionen är ofta subklinisk. Om infektionen försenas till tonåren kan den resultera i infektiös mononukleos. EBV kan också överföras via blodprodukter och transplanterad vävnad.

EBV är ett av åtta humanpatogena herpesvirus. EBV-genomet består av dubbelsträngat DNA (172 000 baspar) och är omslutet av en ikosahedral kapsid och ett lipidhölje. EBV-DNA kodar för 82 gener, varav tolv används för att kontrollera den latent infektionen, medan övriga kodar för enzymer och strukturella proteiner som uttrycks under virus lytiska, produktiva cykel. Dessutom kodar viruset för 27 mikroRNA. EBV kan infektera lymfocyter och epitelceller. Liksom andra herpesvirus etablerar EBV livslång latens (i B-lymfocyter). Reaktivering till virusproduktion sker i mun-näshålornas slemhinnor, är vanligt och oftast asymtomatiskt.

## Patogenes

### Primär EBV-infektion och Infektiös Mononukleos (IM)

Vid primärinfektion efter tio års ålder drabbas cirka en tredjedel av IM. Inkubationstiden är 35-45 dagar. IM kan te sig rätt dramatisk under den akuta fasen med kraftig svullnad av alla lymfoida vävnader, men är vanligen en ofarlig och självbegränsande sjukdom.

Vid IM tycks värden inte klara av att väl kontrollera den primära EBV-infektionen av B-lymfocyter och etablerandet av kontrollerad virus-latens i B-celler uppnås först sedan en kraftig primär aktivering av immunsystemet skett. Prolifererande B-lymfoblaster aktiveras och drivs av EBV-gener. De kan utgöra upp till 10% av alla perifera B-celler och ger upphov

till en polyklonal antikroppsproduktion samt en bred och delvis ospecifik aktivering av CD4- och CD8-celler. Detta leder till ytterligare aktivering av B-celler, även EBV-negativa, vilka producerar antikroppar med många specificiteter, typiskt även mot kroppsegna proteiner. Ett tillstånd som kan karaktäriseras som ett akut autoimmunt syndrom utvecklas med massiv aktivering av T-celler och cytokinpåslag. Detta leder till kraftig förstoring av lymfoida vävnader som lymfkörtlar, mjälte och lever på grund av infiltration och tillväxt av B-celler och framförallt av T-celler. I sällsynta fall misslyckas individen att kontrollera EBV-infektionen och ett kroniskt tillstånd uppstår eller fulminanta livshotande former kan utvecklas.

### **Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)**

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) karakteriseras av hyperinflammation och finns i två huvudformer, dels en primär, familjär form och dels en sekundär form. EBV är en vanlig utlösande faktor till båda formerna. Den primära formen, familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL), är en medfödd autosomalt recessiv sjukdom med mycket hög mortalitet vilken företrädesvis drabbar små barn. Den har i vårt land diagnostiserats även i 30-årsåldern och den kan rimligen debutera även senare i livet. FHL orsakas av defekt cytotoxisk kapacitet hos NK-celler och cytotoxiska T-celler, vilket reducerar förmågan till nedreglering av immunsystemet samt eliminering av infekterade celler. Detta i sin tur orsakas av defekter i perforin, eller proteiner nödvändiga för exocytos (degranulering) av perforin-innehållande granulae. Den sekundära formen är också en vanligen allvarlig sjukdom och kan drabba alla åldrar. Den är kopplad till infektioner, maligniteter eller systemiska inflammatoriska sjukdomar, men kan utlösas även av andra faktorer. Sjukdomsmanifestationerna orsakas av hypercytokinemi med makrofagaktivering.

### **EBV vid lymfom och lymfoproliferativa tillstånd**

Efter primärinfektionen etablerar viruset en latent infektion i B-lymfocyter. EBV-inducerad B-cellsproliferation utgör en av grunderna för virusets bidrag till patogenesen av olika lymfom. EBV har gener vars uppgift är att kontrollera olika stadier av latent infektion och alla dessa gener uttrycks i de prolifererande cellerna. Ett par EBV-proteiner reglerar B-cellernas tillväxt och skyddar dem mot apoptos. Detta är huvudförklaringen till att EBV kan inducera tumörer. Hos den friska värden är därför de infekterade B-cellerna under strikt kontroll av immunregulatoriska faktorer.

Merparten (>90%) av EBV-associerade lymfom och lymfoproliferativa tillstånd är B-cellsderiverade. De tre vanligaste varianterna är Burkitts lymfom (BL), klassiskt Hodgkins lymfom (HL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Lymfomen är betydligt vanligare hos människor som har immunförsvarstörningar. Dessa störningar består av kombinationer av B-cellsstimulering och immundysreglering, såsom vid kronisk malaria, hiv-infektion, immunosuppression (exempelvis efter transplantation och patienter som behandlats med alemtuzumab) eller ärftliga immundefekter.

Vid organtransplantation dominerar DLBCL som ofta föregås av en okontrollerad EBV-driven, initialt polyklonal lymfoproliferation (PTLD), vilken närmare beskrivs under en separat rubrik). Vid aids förekommer alla tre lymfomtyperna, men DLBCL är vanligare än BL och HL.

X-linked lymfoproliferativt syndrom (XLP, även kallad Duncan's syndrom) är en ovanlig ärftlig åkomma som huvudsakligen drabbar pojkar, som efter primär EBV-infektion utvecklar allvarliga komplikationer, bland annat B-cellslymfom.

B-cellerna vid lymfoproliferativ sjukdom och vid DLBCL uppvisar stor likhet med de lymfoblaster som produceras efter primär EBV-infektion. Dessa celler skulle normalt elimineras av cytotoxiska CD8-lymfocyter. Man tror att lymfomen beror på en utväxt av EBV-infekterade blaster som inte kan elimineras av defekt fungerande cytotoxiska CD8-lymfocyter. Detta kan leda till att B-cellerna med tiden förvärvar ytterligare onkoga genetiska förändringar utöver virusinfektionen.

Vid BL har cellerna förvärvat en translokation mellan onkogenen *myc* och immunoglobulinlocus. Lymfomcellernas proliferation styrs främst av den aktiverade onkogenen snarare än av EBV.

Vid HL utan känd bakomliggande immundefekt är lymfomcellerna EBV-positiva i cirka 40 % av fallen men hos immunsupprimerade upp till 90 %. HL skiljer sig från andra lymfomtyper genom att de maligna cellerna endast utgör några få procent av cellerna i tumörvävnaden. De resterande motsvarar snarast en reaktiv kronisk inflammationsprocess i vävnaden. De maligna cellerna saknar oftast uttryck av vanliga B-cellsmarkörer som CD20 och ytimmunoglobulin. EBV:s definitiva roll i patogenesen av EBV-positiv HL återstår att klarlägga. Efter IM ses upp till 20 gånger ökad risk för utveckling av EBV-positiv HL inom 3-4 år. Perifera effusionslymfom (PEL, tidigare även kallade body cavity-based lymphomas, BCBL) finner man främst hos HIV-infekterade. De växer i lungsäck, i perikardiet eller ascitesvätska, är av B-cellsursprung men saknar CD20-uttryck. PEL är vanligen både HHV8- och EBV-positiva. Både EBV- och HHV8-gener bidrar till celltillväxt. Även plasmablastiska lymfom och lymfom som uppkommer hos individer med HHV8-associerad Castlemans sjukdom ses oftast hos HIV-patienter. Nasalt NK/T- cellslymfom är mycket ovanliga i Sverige och förekommer främst i Sydostasien. De är nästan alltid (>90 %) EBV-positiva. Aggressiv NK-cellsleukemi, en ovanlig form av leukemi är också nästan alltid EBV-associerad. Denna sjukdom ses oftare hos unga/medelålders vuxna av Asiatisk härkomst och är därför sällsynt i Sverige. Sjukdomsbilden är ofta fulminant med multiorgansvikt.

Vanliga T- och NK-celler infekteras normalt inte av EBV. Möjligen är EBV-infektionen av T-lymfocyter i sig en riskfaktor, eftersom T-cellerna inte kan kontrollera virusets latens. Kronisk aktiv EBV-infektion kan i vissa fall föregå utveckling av ett EBV-positivt T-cellslymfom.

Lymfomatoid granulomatos (LYG) är relativt ovanligt. Det är en angiocentrisk och angiodestruktiv lymfoproliferativ sjukdom som engagerar extranodala vävnader, ffa luftvägar. Vid LYG är lesionerna uppbyggda av EBV-positiva B-celler och tillblandade reaktiva T-celler, vilka oftast dominerar. LYG graderas (I-III), den kliniska aggressiviteten anses stå i proportion till andelen av stora EBV-positiva B-celler. Grad III uppfattas som ett aggressivt B-cellslymfom.

Hos barn förekommer sällsynta EBV-positiva lymfomliknande tillstånd; EBV-positivt T-cells lymfoproliferativt tillstånd och hydroa vaccini-formelikt T-cells lymfom.

**Tabell 1: Lymfom med EBV-association hos patienter med bakomliggande immundefekter**

Lymfom	Bakomliggande tillstånd	EBV-relaterat (%)	Viralt genuttryck
Burkittlymfom	HIV (ofta relativt höga CD4-tal), (transplantation)	50	Latensprogram I
Diffust Storcelligt B-cellslymfom (inkl PTLD)	HIV, transplantation	50-80	Latensprogram III
Primärt CNS-lymfom	HIV	95-100	Latensprogram II-III
Primärt effusionslymfom	HIV	90	Latensprogram I
Plasmablastiskt lymfom	HIV, transplantation	50	Latensprogram I-II
Klassiskt Hodgkinlymfom	HIV, (transplantation)	80-100	Latensprogram II

Latensprogram I: EBV non-coding RNAs (EBER) 1, 2, EBV nuclear antigen (EBNA) 1

Latensprogram II: EBER1, -2, Latent membrane proteins (LMP) 1, 2A 2B, EBNA1

Latensprogram III: EBER1, -2, LMP1, -2A -2B, EBNA1, -2, -3, -4, -5, -6

### EBVs roll vid andra tumörer

Utöver lymfom förknippas EBV med ventrikelcancer, nasofaryncancer, leiomyosarkom och godartade slemhinnetumörer – oral hairy leukoplakia. Globalt uppträder årligen minst 170 000 nya cancerfall förknippade med EBV. De är ovanliga i Sverige.

Cirka 10 % av alla adenokarcinom i magsäcksslemhinnan är EBV-bärande. Dessa adenokarcinom uppvisar en annorlunda klinisk bild än de som förknippas med *Helicobacter pylori*. De EBV-positiva karcinomen är oftare lokaliserade till cardiaregionen och har en något bättre prognos. Latenta EBV gener uttrycks i tumörerna.

Nasofaryncancer (NPC) är en ovanlig tumör i väst, men den vanligaste tumören i delar av sydostasien. Antalet fall bland immigranter från dessa områden ökar. Bland inuiter i Alaska och på Grönland och i områden i Nordafrika är NPC också vanlig. Incidensen varierar från runt 0,5/100 000/år i Sverige till >25/100 000/år i högriskområdena. NPC i högriskområdena har alltid EBV och tilldrar sig stort intresse på grund av sin lokalt höga incidens och en kombination av riskfaktorer – genetisk riskfaktor, livsstilsfaktorer såsom saltad fisk. Tumörcellerna är av epitelialt ursprung, men graden av lymfocytinfiltration är mycket hög, 40–50 %.

### Klinik

#### Klinik vid mononukleos (IM) hos immunkompetenta

Vanligen får man primär EBV-infektion subkliniskt, speciellt bland yngre barn. IM ses hos en tredjedel av individer som infekteras efter 10 års ålder men kan förekomma även i yngre åldrar. Den klassiska bilden av IM är halsont med kraftigt förstörade och rodnade tonsiller med gråvita beläggningar, illaluktande andedräkt och grötigt tal, lymfadenopati framför allt i huvud-halsområdet samt feber och uttalad trötthet som kan bestå i flera veckor. Inom 3-4 veckor klingar symtomen vanligen av, men tröttheten blir i vissa fall långvarig, upp till 3-6 månader. Andra vanliga kliniska fynd är hepatosplenomegali och leverpåverkan. Mindre

vanliga komplikationer är hemolytisk anemi, trombocytopeni, mjältruftur och infarkter, myokardit, meningoencefalit, Guillain-Barré syndrom, m.fl. Den vanligaste komplikationen är andnings- och sväljningssvårigheter till följd av tonsillförstoring som bl.a. kan leda till nutritionsproblem.

I sällsynta fall kan primär EBV-infektion leda till multiorganengagemang p.g.a ett kraftigt inflammatoriskt tillstånd, ibland beroende på inte tidigare kända immundefekter. Dessa tillstånd kan utan behandling bli livshotande. En av dessa manifestationer är HLH. Vid plötslig försämring under akut mononukleos skall man utesluta bakteriell infektion som kan förbises på grund av grundsjukdomens symtombild.

### **Klinik vid hemofagocyterande lymfocytos (HLH)**

Medan incidensen av den primära, familjära formen (FHL) är låg (1/50 000 födda), är den sekundära formen av HLH betydligt vanligare. Kliniskt karakteriseras FHL bland annat av feber, hepatosplenomegali, cytopeni, leverpåverkan och hyperferritinemi. FHL triggas ofta av infektioner och vanligast av dessa är EBV. Detta innebär att en patient med allvarlig EBV-infektion kan ha en underliggande FHL, vilket bör beaktas så att livräddande terapi inte fördröjs. EBV-infektion kan även trigga en sekundär EBV-associerad HLH med delvis likartad symtombild som vid FHL. Även i dessa fall är det angeläget att terapi inte fördröjs vid svår sjukdom. Det organ som drabbas av de enskilt allvarligaste komplikationerna till både familjär och sekundär HLH är CNS, vilket kan ge allvarliga symtom och livslånga sequelae; ytterligare ett angeläget skäl att inte fördröja adekvat terapi.

### **Klinik vid kronisk symtomatisk EBV-infektion**

I sällsynta fall läker inte den primära EBV-infektionen ut inom kort tid efter mononukleos. Ett kroniskt tillstånd med symtom av mononukleos kvarstår under månader eller år, vilket kan i enstaka och mycket ovanliga fall leda till dödlig utgång. Sporadiska fall förekommer, medan andra är förknippade med XLP. Sannolikt föreligger en tidigare okänd immunbrist av framförallt det cellbundna immunsvaret även vid de sporadiska fallen. Patienten lider av trötthet, förhöjda inflammatoriska parametrar, återkommande feberperioder, lymfadenopati och hepatosplenomegali. En kraftig infiltration av både EBV-positiva B-lymfoblaster och framförallt aktiverade T-celler kan påvisas i lymfoida organ, men också i andra organ såsom lever, lunga och CNS. Detta tillstånd är svårdiagnostiserat. Akut mononukleos kan ha extremt varierande förlopp, från en vecka till flera månader. Karakteristiskt för kronisk symptomgivande primär EBV-infektion är avsaknad av EBNA1-antikroppar. Denna del av antikroppssvaret mot EBV är kopplat till fullgod cellulär immunitet och kan användas som screening för risk för kronisk sjukdom. Immunterapi med överföring av EBV-specifika T-celler kan övervägas vid livshotande kronisk EBV-infektion.

I Asien förekommer ett autoimmunt syndrom, Hydroa Vacciniforme, vid vilket EBV-infektion är en tydlig del av patogenesen. Vid detta tillstånd kan man påvisa en expansion av EBV-positiva T-lymfocyter, hudmanifestationer och utveckling av lågmaligna kutana T-cellslymfom. Enstaka fall har noterats i Sverige. UV-exposition kan utlösa blåsbildning i huden och exacerbation av EBV-replikation i huden.

### **Posttransplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTLD)**

Transplanterade patienter löper risk att drabbas av EBV-relaterade lymfoproliferativa sjukdomar. Den viktigaste riskfaktorn för PTLD är grad av immunsuppression och serologisk mismatch mellan donator och recipient.

EBV kan antingen reaktiveras, överföras från donatorn via transplantatet såväl till seropositiva (reinfektion) som till seronegativa recipienter, eller överföras via blodprodukter. Transplanterade patienter kan också smittas av annan individ. Risken för PTLD är större vid primärinfektion med EBV varför barn löper högre risk att utveckla PTLD än vuxna, beroende på att barnen i större utsträckning är EBV-seronegativa vid transplantationen.

#### **Klinik vid PTLD efter solid organtransplantation (SOT)**

Vid primär EBV-infektion kan organtransplanterade utveckla symptomgivande EBV-infektion. Denna kan utvecklas till PTLD, särskilt om immunosuppressionen inte reduceras. PTLD kan också utvecklas vid reaktivering av tidigare genomgången EBV-infektion.

Hos barn är PTLD den vanligaste och hos vuxna den näst vanligaste maligna komplikationen efter transplantation. Incidensen av PTLD är högst efter tarm-, multivisceral, hjärt- och lungtransplantation (5-20%) och lägst efter lever- och njurtransplantation (1-3%). Skillnaden i incidens beror sannolikt till stor del på skillnader i graden av immunosuppressiv behandling. Karakteristiskt för PTLD är den höga andelen patienter med extranodal sjukdom, som ofta engagerar gastrointestinalkanalen och/eller det transplanterade organet. PTLD bör därför vara differentialdiagnos till rejektion vid försämrad graffunktion.

PTLD är ett heterogent sjukdomstillstånd som är associerat med EBV i cirka 50-80% av fallen. EBV-associerad PTLD debuterar vanligtvis inom första året efter transplantation, jämfört med EBV-negativ PTLD som oftast debuterar flera år efter transplantation. Initialt är EBV-PTLD polyklonal med en polymorf histologisk bild, men kan genom klonal selektion övergå i B-cellslymfom, vanligen DLBCL. Symptomen vid PTLD är ofta okarakteristiska med feber, lymfkörtelförstoring, trötthet, nattliga svettningar, viktnedgång, huvudvärk och gastrointestinala manifestationer.

#### **Klinik vid PTLD efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)**

EBV kan orsaka olika symptom efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT). Det finns dokumenterade fall av encefalit, pneumoni och hepatit. Dessa är dock ovanliga trots att EBV-DNA oftast påvisas i blod efter HSCT. Den viktigaste EBV associerade komplikationen är PTLD. Frekvensen EBV-PTLD varierar mellan olika centra beroende på sammansättningen av den patientgrupp som transplanteras. Frekvensen har ökat över tid vid många centra genom att fler högriskpatienter transplanteras. Generellt kan sägas att de patienter som har den största risken för att utveckla EBV-PTLD är de som har starkt nedpressad eller försenad T-cellsrekonstitution efter allogen HSCT. EBV-PTLD utvecklas oftast inom ett år efter HSCT, vanligen inom 6 månader. Den kliniska bilden är ofta initialt okarakteristiskt med feber, inte sällan buksmärter, LD-stegring och en inflammatorisk bild. Lymfkörtelförstoring är karakteristisk och kan vara antingen lokal eller multifokal. Även lever- och eller mjälteförstoring förekommer. Fall av isolerad PTLD i CNS har också rapporterats. Risken för PTLD är mycket låg efter autolog HSCT.

#### **Klinik vid EBV relaterade lymfom hos HIV-patienter**

HIV-associerade lymfoproliferativa tillstånd är en heterogen grupp sjukdomar. Prevalensen av lymfom är signifikant högre hos HIV-infekterade än i normalbefolkningen. Den kroniska aktiveringen av immunförsvaret i kombination med de cellulära immundefekter som ses vid HIV-infektion har sannolikt stor betydelse. Relationen mellan HIV-infektion och lymfomutveckling är komplex och även om låga CD4-tal ökar risken för lymfom är inte relationen linjär. Ca 40 % av HIV-relaterade lymfom är EBV-associerade. De praktiskt taget alltid EBV-positiva CNS-lymfomen har minskat kraftigt efter introduktionen av kombinerad antiretroviralterapi under senare delen av 90-talet.

## **Diagnostik**

### **Tillgängliga tester**

Det finns flera olika typer av tester för att påvisa aktuell eller genomgången EBV-infektion. Testval beror på frågeställning och patientkategori. Serologisk antikroppsanalys används för diagnostik av mononukleos hos immunkompetenta patienter och för bestämning av EBV-serologiska status vid screening före transplantation. Hos immunsupprimerade patienter används mestadels kvantifiering av EBV-DNA med polymerase chain reaction (PCR). För att påvisa EBV-RNA i biopsimaterial används in situ-hybridisering.

Diagnostik av maligniteter, utöver lymfom/PTLD berörs inte i detta dokument.

**Tabell 2** Diagnostiska tester för EBV.

Komponent	Undersökningsmaterial	Vanliga metoder i Sverige	Indikationer	Prestanda	Tidsåtgång på lab
Heterofila antikroppar	Serum, plasma eller helblod	Monospot och liknande metoder	Diagnostik av mononukleos	Relativ hög känslighet hos vuxna om infektionen pågått 5-10 dagar. Ofta falskt negativt svar hos barn. Falskt positiva svar förekommer.	20 min-1 timme
Antikroppar IgG, IgM	Serum, plasma, likvor	Enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA) Indirekt immunofluorescens (IF)	Påvisande av genomgången infektion: EBV VCA +, EBV VCA IgM -, EBNA + Diagnostik av pågående infektion av immunkompetenta: EBV VCA +, EBV VCA IgM +, EBNA -	Generellt hög specificitet och hög känslighet. ELISA är känsligare än IF, men IF analyser är mer specifika	24-48 timmar
EBV-DNA	Serum, plasma, helblod, leukocyter	Kvantitativ PCR	Monitorering av transplantationspatienter	Mycket hög sensitivitet, dock utesluter inte negativt fynd PTLD. Varierande specificitet för EBV-orsakad sjukdom beroende på patientkategori och provmaterial.	24-48 timmar
Virusantigen	Paraffininbäddad biopsi/tumörvävnad	Immunhistokemi och immuncytologi	Påvisande av EBV-associerad lymfoproliferation och/eller tumörer	Låg känslighet. Kan möjliggöra indikation om EBV latenstyp	3 dagar
EBV-RNA (EBER)	Paraffininbäddad tumörvävnad	In situ hybridisering	Påvisande av EBV-associerad lymfoproliferation och/eller tumörer	Mycket hög känslighet. Påvisar EBV nukleärt RNA (EBER)	3 dagar



**Diagnostik av mononukleos**

Cirka 5-10 dagar efter symtomdebut kan heterofila antikroppar påvisas med Monospot. Monospot har en sensitivitet på ca 80 % och falskt positiva svar förekommer, främst vid andra infektioner. Barn yngre än 6-7 år bildar inte heterofila antikroppar i lika stor utsträckning som vuxna varför Monospot oftare kan bli falskt negativt hos dem. Specifik diagnostik, i första hand EBV-IgM, är att föredra. EBV-DNA påvisning i serum eller plasma kan också användas, men kan utfalla negativt om infektionen pågått längre än 2 veckor. Förekomst av antikroppar mot EBNA talar för en tidigare genomgången infektion.

**Diagnostik av hemofagocyterande lymfocytos (HLH)**

Diagnosen HLH baseras på positivt utfall för minst fem av åtta definierade kriterier (se Faktaruta 1). Det kan dock finnas patienter med HLH där färre än fem av dessa kriterier är uppfyllda, liksom det finns patienter med fem eller fler kriterier som har annan underliggande sjukdom. Därför bör man kontakta läkare (t.ex. på barnonkologiska centra) som är väl förtrodda med diagnostik och behandling av HLH före insättande av terapi. Det finns möjlighet att snabbt ställa en preliminär diagnos genom att med flödescytometri studera perforin, degranulering och NK-cellsaktivitet, men detta görs för närvarande enbart på forskningslaboratorier. Diagnostik finns för nästan alla typer av genetiska förändringar som orsakar FHL.

**Faktaruta 1: Diagnostiska kriterier för hemofagocyterande lymfocytos (HLH)**

- |  |
|--|
| <p>A) Genetisk diagnostik förenlig med FHL</p> <p>B) Diagnostiska kriterier för HLH (minst 5 av 8 kriterier)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Feber</li><li>• Splenomegali</li><li>• Cytopeni (minst två linjer; Hb &lt; 90 g/L, trombocyter &lt; <math>100 \times 10^9/L</math>, neutrofila &lt; <math>1,0 \times 10^9/L</math>)</li><li>• Hypertriglyceridemi (<math>\geq 2,0</math> mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (<math>\leq 1,5</math> g/L)</li><li>• Hemofagocytos (i benmärg, mjälte, lymfkörtlar) och inga tecken till malignitet</li><li>• Ferritin (<math>\geq 500</math> microgram/L)</li><li>• Sänkt NK-cells aktivitet (referensvärdet är laboratorieberoende)</li><li>• Löslig IL-2-receptor (CD25) <math>\geq 2400</math> U/ml</li></ul> |
|--|

**Screening inför transplantation**

Sker med analys av EBV-IgG hos både recipient och donator.

**Monitorering av EBV efter transplantation**

Med kvantitativ PCR kan man mäta koncentration av EBV-DNA i blod hos patienter som genomgått transplantation. Detta kan användas för att försöka förutspå utvecklingen av EBV-PTLD. För monitorering av EBV-DNA-nivåer kan helblod eller plasma/serum användas.

Det finns ingen konsensus för hur koncentrationen av EBV-DNA anges (aritmetiskt eller logaritmiskt värde) vid olika laboratorier i landet. Vid jämförelse av viruskoncentrationer från olika laboratorier är det viktigt att man tar hänsyn till metodskillnader, vilket provmaterial som analyseras samt hur koncentrationen har angivits.

EBV-DNA-nivåer kan stiga mycket snabbt och man kan därför ibland behöva monitorera två gånger/vecka. Det finns ingen enighet om vilka EBV-DNA-nivåer som säkert predikterar EBV-PTLD då olika studier har använt olika kriterier. Detta beror sannolikt på de olika risknivåer som finns i olika grupper av patienter och att teknikerna för EBV-DNA detektion har varit dåligt standardiserade. En snabb ökning av virusnivåer kan vara en viktigare indikator för utveckling av PTLD än en hög virusnivå i sig. Det är svårt att definiera hur länge monitorering bör fortgå men vanligtvis rekommenderas minst tre månader, och längre hos patienter med tung immunosuppression, svår GVHD eller efter navelsträngcelltransplantation. Hos lungtransplanterade patienter där den transplanterade lungan ofta är den primära lokaliseringen för PTLD kan EBV-PCR i BAL-vätska vara av värde.

Hos organtransplanterade patienter med ökad risk för utveckling av PTLD bör EBV-DNA monitoreras regelbundet. Hur ofta detta bör göras varierar beroende på det transplanterade organet, donator/recipient-serostatus och anti-rejektionsbehandling. Barn löper högre risk att utveckla PTLD än vuxna och monitoreras oftast mer frekvent. Exempel på monitorering hos högrisk barn är 1 g/vecka första 3 månader, därefter 1g/månad första året, därefter var 6:e-12:e månad eller efter individuell bedömning. Vid lägre risk kan monitorering göras med glesare intervall. Till högrisk patienter räknas patienter som har genomgått tarmtransplantation, patienter som har fått tung anti-rejektionsbehandling och då framförallt om donator/recipient-serostatus är D+/R-. Patienter som genomgått tarm och multivisceral transplantation har mycket hög risk att utveckla PTLD och bör följas i samråd med erfaren specialist.

För HSCT-recipienter innebär all serologisk mismatch (D+/R-, D-/R+) hög risk och därutöver påverkas risken för EBV-PTLD av andra faktorer såsom, donortyp, stamcellskälla och T-cellssupprimerande behandling.

**Tabell 3.** Riskgruppering och förslag på EBV monitorering efter organtransplantation, exkl tarm- och multivisceral transplantation.

Riskgrupp	D/R-status	Transplantation	Provtagning EBV-DNA
<b>Hög</b>	D+/R- ("mismatch")	Hjärta, lunga	1/vecka första 3 mån, därefter 1/varannan vecka i 3 mån, därefter individuell bedömning
<b>Intermediär</b>	D+/R- ("mismatch") vid upprepad rejektionsbehandling samt barn	Lever, njure	1/varannan vecka i 3 mån, därefter individuell bedömning
<b>Låg</b>	D+/R- ("mismatch") Vuxna med "normal" immunsuppression, ej rejektionsbehandlade	Lever, njure	Vid klinisk misstanke
	D-/R-, D-/R+, D+/R+	Lever, njure, hjärta, lunga	Vid klinisk misstanke

D-= EBV-seronegativ donator

D+= EBV-seropositiv donator

R-= EBV-seronegativ recipient

R+= EBV-seropositiv recipient

**Diagnostik av EBV-PTLD**

Diagnostik av EBV-PTLD baseras på en sammanvägning av klinisk bild samt virologisk och patologisk diagnostik. Det är viktigt att diagnostisera PTLD tidigt i sjukdomsförloppet men detta kan vara svårt då den kliniska bilden ofta är okarakteristisk. Vid misstanke på PTLD görs noggrant status innefattande undersökning av lymfkörtelstationer och tonsiller. Viktiga blodprover är blodstatus, leverstatus, LD samt CMV-DNA och EBV-DNA. Höga nivåer EBV-DNA i blod stödjer men bevisar inte ensamt diagnosen. Bilddiagnostik, vanligen datortomografi är viktig för att dokumentera utbredningen av lymfadenopati och/eller organengagemang. Vid misstanke på gastrointestinal blödning, kräkningar, diarré eller oklar viktnedgång bör endoskopi utföras då tarmengagemang är vanligt. Benmärgsundersökning bör göras före insättning av behandling. Lumbalpunktion och magnetkameraundersökning görs vid misstanke på CNS-engagemang och vid skelettengagemang. Diagnosen PTLD ställs via histopatologi på biopsimaterial.

**Cell- och vävnadsanalyser**

För diagnosen EBV-PTLD bör man i biopsier dokumentera att proliferationen är orsakad av EBV vilket påvisas med in situ-hybridisering för EBV-RNA (EBER). Immunhistokemisk färgning används för att karaktärisera fenotyp för de lymfoproliferativa cellerna. Påvisande av CD20 på de prolifererande lymfocyterna är avgörande för val av behandling.

Enligt 2008 års WHO-klassifikation indelas PTLD i 4 huvudkategorier som baseras på morfologiska, immunofenotypiska och molekylära kriterier (se tabell 4).

Monomorf PTLD klassificeras i enlighet med kriterier för malignt lymfom. Merparten av PTLD är av B-cells ursprung, endast ca 5% är av T-cells eller NK-cells ursprung.

**Tabell 4** Kriterier för kategorisering av PTLD

<b>Kategori</b>	<b>Histologi Vävnadsarkitektur</b>	<b>Histologi Cellbild</b>	<b>Fenotyp ISH</b>	<b>PCR IgH/TCR</b>
<b>Early lesion</b>	Opåverkad	Lymfocyter, plasmaceller ±immunoblaster ±hyperplastiska folliklar	Polyklonala B- & tillblandade T-celler EBV+	Polyklonala B-celler eller mkt liten klonal population
<b>Pleomorf PTLD</b>	Störd	Full lymfoid utmognad	Polyklonala eller monoklonala B- & tillblandade T-celler EBV+	Klonala B- & polyklonala T-celler
<b>Monomorf PTLD</b>	Störd	Fyller kriterier för lymfom hos icke-immundefekta Vanligen DLBCL, BL, plasmocytom, myelom, T/NK-cellslymfom	Cellbild varierar med typ av lymfom ± EBV	Klonala B- eller T-celler
<b>Hodgkinlymfom</b>	Störd	Bild som klassiskt HL	Bild som klassiskt HL	IgH klonalitet kan påvisas i vissa fall

I tabell 4 visas WHO-klassifikationen (IARC, Lyon, 2008) av tumörer i hematopoetisk och lymfoid vävnad för lymfomtyper och lymfoproliferativa tillstånd associerade med EBV. Merparten av dessa EBV-associerade tillstånd är B-cellsderiverade.

## Läkemedel

Ett flertal antivirala medel (aciclovir/valaciclovir, ganciklovir/valganciklovir, foscarnet, cidofovir, famciklovir) har *in vitro* effekt mot EBV. Dock är inget av dessa läkemedel godkända för behandling av EBV-infektioner och existerande kliniska data visar som bäst en begränsad effekt. Ingen studie har kunnat visa någon effekt av antiviral profylax för risken att utveckla EBV-PTLD. I normalfallet finns inget stöd för användning av antiviral behandling hos immunkompetenta patienter med IM.

Aciclovir/valaciclovir eller famciklovir används som profylax hos EBV-seronegativa bröder till XLP-patienter tills de utretts för bärarskap av immundefekten och tills att de blir behandlade med hematologisk stamcellsterapi om de är drabbade.

Aciclovir/valaciclovir eller famciklovir behandling har god effekt vid Hydroa Vacciniforme. Enstaka patienter har behandlats under ett flertal år med aciclovir utan att några allvarliga biverkningar har observerats.

Immunglobulin har ingen plats för att förebygga eller behandla EBV.

Rituximab binder specifikt till det transmembrana antigenet, CD20, lokaliserat på pre-B och mogna B-lymfocyter. CD20 återfinns både på normala och maligna B-celler, men inte på hematopoietiska stamceller, pro-B-celler, normala plasmaceller eller annan normal vävnad. Rituximab har en klar effekt på EBV-infekterade B-celler som normalt är CD20-positiva. Detta läkemedel är registrerat för behandling av vissa fall av non-Hodgkinlymfom, kronisk lymfatisk leukemi och reumatoid artrit. Rituximab används idag också för behandling av hotande eller manifest EBV-PTLD.

Standarddosering av rituximab är 375 mg/m<sup>2</sup> varje vecka vid preemtiv behandling, behandling av tidiga lesioner och vid manifest PTLD. Vanligen ges behandling under 4-8 veckor. Vid längre användning kan det finnas risk för nedreglering av CD20.

## Förebyggande strategier och behandling

För behandling av DLBCL, BL, HL och övriga EBV-relaterade lymfoida maligniteter hänvisas till gällande vårdprogram/behandlingsprotokoll som finns tillgängliga på [www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv)

### Mononukleos (IM) hos immunkompetenta

Vanligen är IM hos immunkompetenta individer en självbegränsande tillstånd som endast kräver symptomatisk behandling; smärtstillande och febernedsättande. Det finns ännu ingen övertygande evidens för antiviral behandling av okomplicerad IM. I enstaka fall med luftvägshinder eller sväljningssvårigheter har man prövat antivirala läkemedel (aciclovir/valaciclovir, famciklovir och ganciklovir) enbart eller i kombination med steroider. Aciclovir/valaciclovir har också prövats i placebokontrollerade studier av sjukvårdskrävande IM fall utan klinisk framgång. Man har påvisat en reduktion av EBV-DNA-koncentrationerna i saliv vid behandling med aciclovir samt med valaciclovir, dock är det vid IM det kraftfulla cellulära immunsvaret som orsakar de kliniska symtomen och således kan inte antiviral behandling påverka det kliniska förloppet. Vid en Cochrane-rapport från 2009 kunde man inte fastställa nyttan av steroidbehandling vid andnings- och sväljningssvårigheter orsakade av mononukleos pga för få och ej tillräckligt bra studier.

Vid allvarigare organengagemang inklusive trombocytopeni och/eller CNS-påverkan har man i vissa fall behandlat med antivirala läkemedel, ibland i kombination med immunmodulerande terapi (främst steroider men även några gånger med tillägg av IVIG, ATG, INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$  eller plasmaferes). Immunmodulerande behandling kan i analogi med HLH tänkas vara ett sätt att reducera den kraftiga immunaktiveringen vid svår IM. Tillgängliga data ger inte tillräckligt stöd för dessa behandlingsregimer, men man kan överväga att framförallt ge immunmodulerande behandling, steroider och/eller IVIG i kombination med antivirala läkemedel vid svår, livshotande IM (rekommendationsgrad D).

### Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)

Obehandlad familjär HLH är vanligen en sjukdom med snabbt och letalt förlopp. Därför rekommenderas snabbt insatt terapi (rekommendationsgrad A), och det finns nu goda möjligheter till bot. Den mest etablerade behandlingen av familjär HLH är att initialt försöka stabilisera tillståndet genom en kombinationsbehandling innefattande etoposid och dexametason enligt de internationella behandlingsprotokollen HLH-94 respektive HLH-2004. Båda dessa och en uppdaterad behandlingsrekommendation av HLH-2004, samt eventuella tillkommande behandlingsprotokoll, finns tillgängliga på t ex landets barnonkologiska centra. Etoposid är ofta mycket verkningsfullt, och för patienter med CNS-påverkan är vidare dexametason (alternativt betametason) extra värdefullt eftersom dessa preparat penetrerar blod-hjärn-barriären väl. I protokollen HLH-94 och HLH-2004 ingår även ciklosporin samt intratekal terapi för selekterade patienter, och vidare hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) för familjära former vilket ger bot om inte graftet avstöts. Medan studien HLH-94 är publicerad så är resultat från det aningen modifierade internationella protokollet HLH-2004, baserat på samma principer som HLH-94, ännu inte publicerade. Liknande behandlingsprinciper används för behandling av svår sekundär HLH, inklusive EBV-associerad HLH, hos förskolebarn, och kan även användas för XLP och Griscellis syndrom typ 2.

Sekundära former av EBV-associerad HLH kan ha olika svårighetsgrad, från spontan regress till ett dödligt förlopp. Graden av terapiaktivitet är därför beroende av sjukdomens svårighetsgrad och kan behöva modifieras under sjukdomsförloppet. Upprepad PCR-analys

av EBV-DNA i blod kan vara värdefull för att differentiera en EBV-infektion som går i spontan regress från en progressiv EBV-HLH eller annan EBV-associerad lymfoproliferativ sjukdom. Vid lindriga former av EBV-HLH kan enbart steroider vara tillfyllest (rekommendationsgrad B), med eller utan cyklosporin A. Vid svårare former kan etoposid vara livsräddande, men ofta behövs inte lika frekvent behandling som vid den familjära formen och inte heller lika långvarig terapi. Ett viktigt kliniskt problem är att det sällan går att förutse för vilka patienter med HLH som steroider, med eller utan cyklosporin A, är tillfyllest respektive vilka patienter som även behöver etoposid. Detta innebär att om inte etoposid inkluderas i behandlingen primärt så måste patienten monitoreras mycket noga och kompletterande behandling med etoposid kontinuerligt övervägas. Ofta räcker någon till några veckors behandling med en etoposiddos per vecka och HSCT rekommenderas inte. Slutligen kan behandling med rituximab vara av värde som komplement, eftersom det kan eliminera EBV-infekterade B-celler. Det finns inga studier som stöder värdet av antiviral terapi vid EBV-HLH.

### **Förebyggande strategier – PTLD**

Ett antal olika strategier är tänkbara för att minska risken för utveckling av PTLD, främst hos HSCT och högrisk SOT-patienter (se tabell 3). Ingen studie har kunnat visa någon effekt av antiviral profylax för risken att utveckla EBV-PTLD. Immunglobulin har ingen plats för att förebygga eller behandla EBV-PTLD.

De mest använda strategierna är reduktion av immunosuppressionen och preemptiv behandling med rituximab. Andra tänkbara alternativ är B-cellsrening av stamcellsgräftet, när donatorn är EBV-seropositiv och recipienten EBV-seronegativ, och infusion av EBV-specifika cytotoxiska lymfocyter.

#### *Reducerad immunosuppression*

Hos organtransplanterad patient med snabbt stigande EBV-DNA-nivåer, särskilt i kombination med tidigare beskrivna symtom, ger reduktion av immunosuppressionen minskad risk för EBV-PTLD. Efter allogena HSCT saknas dock data angående effektiviteten av minskad immunosuppression och det kan också leda till ökad risk för rejektion eller GVHD. Det rekommenderas dock att om möjligt minska immunosuppressionen när stigande EBV-DNA nivåer konstateras.

#### *Rituximab*

Vid allogena HSCT är den mest använda strategin att ge rituximab vid stigande EBV-DNA-nivåer eftersom EBV-infekterade celler vanligtvis har ett starkt uttryck av CD20. Det finns ingen konsensus om vilken EBV-DNA-nivå som bör vara indikation för rituximabbehandling. Det är oklart hur många doser som skall ges då det finns risk för nedreglering av CD20-uttryck vid längre tids behandling.

#### *EBV-specifika cytotoxiska T-lymfocyter (CTL).*

Då en av de viktigaste mekanismerna för immunsystemet att kontrollera EBV är via specifika T-celler har flera grupper studerat infusion av EBV-CTL som preemptiv behandling av EBV. De har funnit att CTL givna som profylax/preemptiv behandling kan förhindra PTLD vid HSCT. EBV-CTL för att förebygga EBV-PTLD hos organtransplanterade patienter är att betrakta som experimentell behandling.

**Faktaruta 2. Förebyggande strategier för organtransplanterade**

- Patienter med högrisk för att utveckla EBV-PTLD bör monitoreras med kvantitativ PCR för EBV-DNA (rekommendationsgrad B)
- Monitorering bör ske minst varannan vecka under 3 månader, därefter enligt individuell bedömning under 1:a året efter transplantationen (rekommendationsgrad C)
- Antiviral profylax rekommenderas ej för att förhindra EBV-PTLD (rekommendationsgrad C)
- Preemptiv reduktion av immunosuppression vid stigande EBV-DNA nivåer bör övervägas (rekommendationsgrad B)
- Preemptiv behandling med 1-2 doser rituximab vid höga eller snabbt stigande EBV-DNA nivåer kan övervägas (rekommendationsgrad D)

**Behandling av EBV-PTLD hos organtransplanterade (SOT) patienter**

Enbart reduktion av immunsuppression (RI) kan räcka för att uppnå remission vid PTLD i ca 10-40 %, framförallt vid EBV-positiv PTLD. Detta skall dock alltid ske i samråd med respektive transplantationscenter på grund av risken för akut rejektion. Patienter med snabbt förlöpande aggressiv PTLD måste få en kompletterande behandling. Rituximab i monoterapi har visats kunna ha positiv effekt vid PTLD. Det är dock viktigt att biopsier tas från suspekta lesioner där så är möjligt innan behandling inleds. Vid uteblivet svar på RI och/eller rituximab bör kemoterapi initieras, vid PTLD av B-cellstyp i kombination med rituximab. Kombinationskemoterapi kan också övervägas som primärbehandling vid sena (>1 år efter tx) EBV-negativa PTLD där sannolikheten är låg att RI eller rituximab enbart ska leda till remission. Kemoterapi kan dock vara förknippat med betydande mortalitet i denna patientgrupp varför stor hänsyn måste tas till komorbiditet och infektionsprofylax övervägas. Antiviral behandling har inte visats ha effekt vid PTLD.

Behandling av PTLD hos SOT med EBV-specifika CTL är ännu inte utvärderad.



**Faktaruta 3. Behandlingsrekommendationer för PTLD hos organtransplanterade.**

<b>Klassifikation</b>	<b>Terapiförslag</b>
<b>Tidig lesion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minska immunosuppression (rekommendationsgrad B)</li> <li>• Rituximab om CD20+ och ingen effekt av minskad immunosuppression (rekommendationsgrad B)</li> </ul>
<b>Polymorf PTLD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minska immunosuppression (rekommendationsgrad B)</li> <li>• Rituximab om CD20+ och ingen effekt av minskad immunosuppression eller om höga eller snabbt stigande EBV-DNA nivåer (rekommendationsgrad B)</li> <li>• Överväg kemoterapi om inget svar på rituximab (rekommendationsgrad C)</li> <li>• Överväg kirurgi/radioterapi om lokaliserad sjukdom och avsaknad av respons på minskad immunosuppression och/eller rituximab (rekommendationsgrad D)</li> </ul>
<b>Monomorf PTLD</b> B-cellsneoplasm T-cellsneoplasm <b>Hodgkins lymfom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minska immunosuppression (rekommendationsgrad B)</li> <li>• Rituximab om CD20+ (rekommendationsgrad B) lymfocellerna vid HL, PEL och PBL är vanligen CD20-</li> <li>• Kemoterapi om inget svar på rituximab (rekommendationsgrad B), kan övervägas som primärterapi (rekommendationsgrad C)</li> <li>• Kirurgi om obstruerande lesion (rekommendationsgrad D)</li> </ul>

**Behandling av EBV-PTLD vid hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)**

Den idag mest använda behandlingen för etablerad EBV-PTLD är rituximab. Andra möjliga behandlingar är reduktion av immunosuppression samt infusion av EBV-specifika CTL. Även infusion av icke-specifika donatorlymfocyter har använts för behandling av EBV-PTLD men risken är stor för utveckling av GVHD. Kemoterapi har använts vid PTLD som progredierar trots behandling med rituximab med generellt dåliga resultat men kan övervägas för enstaka patienter.

**Faktaruta 4. Förebyggande strategier och behandlingsrekommendationer för (HSCT)**

- Patienter och donatorer skall testas för EBV-antikroppar före transplantation (rekommendationsgrad B)
- Om en patient är EBV-seronegativ bör en EBV-negativ donator om möjligt väljas (rekommendationsgrad C)
- Patienter med hög risk för att utveckla EBV-PTLD bör monitoreras med kvantitativ PCR för EBV-DNA (rekommendationsgrad B) Patienter som genomgår allogen HLA-matchad syskontransplantation eller autolog HSCT behöver inte monitoreras för EBV-DNA (rekommendationsgrad B)
- Monitorering kan ske på prover från helblod, plasma eller serum (rekommendationsgrad B)
- Monitorering bör ske minst en gång/vecka (rekommendationsgrad B)
- Monitorering bör pågå under minst 3 månader efter transplantation (rekommendationsgrad C)
- Diagnosen EBV-PTLD bör baseras på symptom, kliniska tecken, EBV-DNA nivå samt biopsimaterial från engagerad vävnad (rekommendationsgrad C)
- Antiviral profylax rekommenderas ej för att förhindra EBV-PTLD (rekommendationsgrad C)
- Preemptiv behandling med 1-2 doser rituximab rekommenderas vid höga eller snabbt stigande EBV-DNA nivåer (rekommendationsgrad B)
- Förstahandsbehandling av etablerad PTLN är rituximab (rekommendationsgrad B)
- Reduktion av immunosuppression bör övervägas (rekommendationsgrad C)
- Specifika EBV CTL kan övervägas (rekommendationsgrad C)
- Cytotoxisk kemoterapi kan övervägas vid progressiv sjukdom (rekommendationsgrad D)

**HIV-relaterade lymfom**

HIV-infekterade patienter med lymfom bör behandlas på samma sätt som icke-infekterade patienter enligt gällande riktlinjer för respektive lymfomtyp (rekommendationsgrad B), inklusive behandling med rituximab vid CD20-positiva lymfom (rekommendationsgrad B). Ett problem är den potentiella interaktionsrisken mellan cytostatika och antiretroviral kombinationsterapi. Antiretroviral HIV-behandling bör dock fortsätta under pågående lymfomterapi såtillvida inte läkemedelsinteraktioner inträffar. I så fall prioriteras lymfomterapi och återinsättning av antiretrovirala läkemedel får ske efter avslutad lymfombehandling (rekommendationsgrad D).

## Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Smittskyddsinstitutet.

Professor Jan Andersson  
Institutionen för Medicin  
Karolinska Institutet  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
141 86 Stockholm

Docent Mia Brytting  
Avdelningen för diagnostik och  
vaccinologi  
Smittskyddsinstitutet  
171 82 Solna

Docent överläkare Birger Christensson  
Klinisk patologi och cytologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
141 86 Stockholm

Professor Ingemar Engberg  
Institutionen för mikrobiologi, tumör- och  
cellbiologi  
Karolinska Institutet  
171 77 Solna

Överläkare Vanda Friman  
Infektionskliniken,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
416 85 Göteborg

Docent överläkare Hans Hagberg  
Onkologiska kliniken  
Akademiska Sjukhuset  
751 85 Uppsala

Professor överläkare Jan-Inge Henter  
Institutionen för kvinnors och barns hälsa  
Barncancerforskningsenheten  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Q6:05  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm

Överläkare Carola Kullberg-Lindh  
Sektionen för pediatrik gastroenterologi,  
hepatologi och nutrition  
Drottning Silvias Barn- och  
Ungdomssjukhus  
416 77 Göteborg

Professor Magnus Lindh  
Viruslaboratoriet  
Guldhedsgatan 10 B  
413 46 Göteborg

Professor överläkare Per Ljungman  
Institutionen för Medicin, Centrum för  
hematologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare Stefan Norin  
Hematologiskt centrum  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare Gisela Otto  
Infektionskliniken  
Skånes Universitetssjukhus  
22185 Lund

Docent överläkare Karlis Pauksen  
Infektionskliniken  
Akademiska Sjukhuset  
751 85 Uppsala

Överläkare Elda Sparrelid  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
141 86 Stockholm

Professor överläkare Jacek Winiarski  
Sektionen för hematologi, Barnmedicin  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
141 86 Stockholm