

Farmakologisk behandling av cytomegalvirusinfektioner – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Diagnostik av CMV-infektioner

Sigvard Olofsson, Ilona Lewensohn-Fuchs

Inledning

Efterfrågan på snabb och säker diagnostik av infektioner med humant cytomegalovirus (CMV) har accentuerats av det starkt ökande antalet transplantationspatienter och andra immunsupprimerade patientkategorier, för vilka CMV-infektionen fortfarande utgör ett betydande hot. Vidare är CMV också en av de viktigaste orsakerna till kongenital infektion. Eftersom behandling av CMV-infektioner i många fall är förenad med betydande biverkningar är laboratoriets påvisning och monitorering av CMV-infektion en viktig komponent i behandlingsrutinen. Även den serologiska diagnostiken av CMV-infektioner är ett viktigt instrument, eftersom reaktiverad CMV-infektion i de flesta situationer har en betydligt gynnsammare prognos än en nyinfektion. Under den senaste fem- till sjuårsperioden har påvisningsdiagnostiken helt revolutionerats genom införande av kvantitativ Realtids-PCR, som i det närmaste helt ersatt metodik baserad på virusisolering, antigendetektion och äldre, konventionell PCR-metodik. Avsikten här är att presentera de nuvarande laboriemetoderna och deras användbarhet och begränsningar vid diagnostiken av CMV-sjukdomar hos olika patientkategorier.

Laboriediagnostikens metodarsenal Påvisningsdiagnostik inkluderande virusisolering Kvantitativ Realtids-PCR

Under ideala förhållanden fördubblas antalet amplifierade DNA-kopior för varje temperaturcykel som en PCR-reaktion genomlöper. Till skillnad från vad som är möjligt genom traditionell PCR-metodik innebär Realtidskonceptet att man kan mäta utfallet av PCR-reaktionen direkt efter varje genomförd temperaturcykel. Detta förhållande innebär två stora fördelar: För det första har man möjlighet att mäta PCR-produkten tidigt i förloppet där de ovan nämnda ideala fördubblingsförhållandena råder, vilket är förutsättning för tillförlitlig kvantifiering. För det andra innebär det

stora antalet mätpunkter ett extremt stort mätintervall från enstaka tiotal till mer än tio miljarder CMV-kopior per mL i provet. Kvantifiering av CMV-DNA i svensk laborierdiagnostik är främst baserad på egenutvecklade in house-metoder, utvecklade vid landets större virologiska laboratorier (1,2). Metoden kan användas för ett stort antal typer av provmaterial inkluderande serum, helblod, likvor, amnionvätska, urin och biopsier. Dock krävs höggradigt renat DNA som erhålls via automatiserad extraktion, oftast enligt Boom's princip som innebär upplösning av provmaterialet med hjälp av högmolära lösningar av kaotropjoner och selektiv adsorption av DNA till fastfas-silica (3). I likhet med de flesta PCR-tekniker förstärks endast ett litet utsnitt, representerande mindre än en promille av det detekterade virusgenomet, vilket medför att relevanta följdanalyser avseende till exempel behandlingsresistens och virulensfaktorer sällan är möjliga. Metodens diagnostiska prestanda diskuteras i avsnittet "Provtagning och metodologiska aspekter".

RNA-analys

Eftersom de tidiga CMV-generna transkriberas redan ett par timmar efter det att en cell blivit infekterad har riktad RNA-analys mot dessa gener en potential att tidigt detektera pågående CMV-infektion. Främst har tekniker baserade på NASBA, en amplifieringsmetod för RNA vid konstant temperatur, etablerats för RNA-baserad diagnostik av CMV-infektioner. Trots att metoden visat viss klinisk användbarhet (4) har den aldrig förmått konkurrera ut genomkvantifiering baserad på Realtids-PCR.

Metoder för isolering av infektiöst virus

Den traditionella metoden för virusisolering innebär att provmaterial inokuleras på permissiva celltyper som efter inkubation producerar nytt virus under utvecklande av karakteristisk cytopatogen effekt, vilket normalt tar lång tid (dagar till veckor). Ett sätt att öka effektiviteten är att virusprovet anrikas till cellytan genom centrifugering av cellkul-

turerna under cirka 1 000 g i så kallade shell vials (5). Metoden används sparsamt vid diagnostik av CMV-infektioner, men har ett visst värde genom att infektiöst CMV, som förökats i cellkultur inte bara är tillgängligt för biologisk analys utan även för DNA-sekvensering av önskad del av virusgenomet.

Antigenemidetektion

Metoden innebär att leukocyter från perifert blod fixeras och analyseras i mikroskop efter infärgning med CMV-specifik antikropp, varvid andelen CMV-infekterade blodceller kan analyseras. Antigenemidetektion var tidigare en användbar diagnostikmetod innan de ovan beskrivna realtidsmetoderna etablerats eftersom den till skillnad från dåtidens PCR-metoder kunde beskriva CMV-infektionen med en kvantitativ parameter. Metoden används knappast längre i Sverige, men förekommer i studier, som fortfarande publiceras i fackpressen (6).

Serologiska metoder

IgM-analys

Eftersom CMV är ett komplext virus med mer än 100 virus-specifika proteiner påverkas utfallet av såväl IgG- som IgM-bestämningar av hur valet av antigen skett. Det finns flera kommersiella CMV IgM-tester, baserade på enzym- eller chemoluminescens-immunoassayer där virala lysat eller rekombinanta CMV-proteiner är målantigen, som alla uppvisar en hög grad av överensstämmelse (7). In house-tester baserade på indirekt immunofluorescens med fixerade CMV-plaque som målantigen, har i tidigare jämförelser uppvisat godtagbara prestanda jämfört med kommersiella immunoassayer (8). För alla metoder gäller att risken för korsreaktivitet med övriga herpesgruppens virus måste beaktas.

IgG-analys

IgG-analysen kan klargöra status efter eventuellt genomgången CMV-infektion samt verifiera en CMV-infektion genom konstaterad serokonversion. Denna senare applikation är ett viktigt komplement till IgM-analysen. Det finns flera kommersiella CMV-IgG-analyser med utmärkta prestanda och god överensstämmelse. I Sverige används även in house-tester baserade på traditionell ELISA och dessa uppvisar hög tillförlitlighet enligt nationella jämförelser.

Förekomst av IgG-antikroppar med låg aviditet mot CMV anses som en tillförlitlig markör för primärinfektion. Numera finns två kommersiella aviditetsanalyser för CMV-specifikt IgG, den ena baserad på interferens med de lågavida antikropparnas reaktion via kaotropa joner, den andra baserad på neutralisation av högavida antikroppar genom behandling med lösligt CMV-antigen (9,10). Trots de olika analysprinciperna visar de båda metoderna god överensstämmelse.

Provtagningsstrategi och metodval

Diagnostik av misstänkt CMV-infektion under graviditet och fastställande av kongenital/neonatal infektion

Diagnostik hos den gravida kvinnan

CMV-diagnostik hos gravida bör begränsas till säkerställande av primärinfektion i de fall man söker förklaring till

CMV-misstänkta sjukdomssymtom. I övrigt endast om särskilda skäl föreligger.

Diagnostiken hos den gravida kvinnan bygger på serologisk diagnostik avseende förekomst av CMV-IgM och IgG-antikroppar. Samtidig jämförande analys av CMV-IgG i serum taget tidigt i (eller före) graviditeten kan vara av stort värde. Om serokonversion inträffat det vill säga omslag från negativ IgG till positiv CMV-IgG så talar detta för att primärinfektion ägt rum under aktuellt tidsintervall. I de fall IgG påvisats i aktuella prov så kan ett aviditetstest, som mäter bindningsförmågan mellan CMV-antigen och antikropp, vara till hjälp. Tidigt efter infektionen är bindningsförmågan låg och ökar sedan successivt med tiden. Påvisning av CMV-DNA i blod kan vara ett komplement för att säkerställa CMV-infektion. Säkra metoder för att påvisa en sekundärinfektion under pågående graviditet saknas.

Diagnostik vid misstänkt kongenital infektion före partus

Infektion hos fostret kan fastställas genom undersökning av amnionvätska med nukleinsyrapåvisning och virusodling. Negativt utfall av dessa undersökningar utesluter dock ej aktuell infektion (11). Utredningen skall alltid kompletteras med serologisk utredning av modern.

Diagnostik av CMV-infektion hos det nyfödda barnet efter partus men före två till tre veckors ålder

För att säkerställa diagnosen kongenital infektion måste prov tas före två till tre veckors ålder. Diagnostiken bygger på påvisande av CMV i urin med PCR eller virusodling. Kompletterande analys med CMV-DNA-detektion i blod och likvor är också av stort värde för bedömning av infektionen och behandling. CMV-specifik IgM-aktivitet i serum är påvisbar hos cirka 75–80 % av barnen och ger ytterligare en möjlighet till snabb diagnos.

Diagnostik av CMV-infektion hos barn efter två till tre veckors ålder

Från två till tre veckors ålder är påvisande av CMV eller CMV-DNA i urin eller annan kroppsvätska ej liktydigt med kongenital infektion eftersom barnet kan vara smittat vid födelsen eller via bröstmjolk. För att nå längre med diagnostiken i dessa fall kan påvisande av CMV-DNA i PKU-prov (rutinprov som tas på tredje till femte levnadsdagen på alla barn födda i Sverige för diagnostik av metabola sjukdomar) vara av värde. Positivt fynd konfirmerar klinisk misstanke om kongenital infektion. Förälders skriftliga tillstånd liksom uppgift om förlossningsklinik och moderns fullständiga personnummer behövs för att få tillgång till PKU-provet.

CNS-infektioner

CNS-infektioner med CMV förekommer även hos immunkompetenta individer och kan drabba både vuxna och barn (12,13). I likhet med flera andra herpesvirus kan infektioner med CMV i CNS ge upphov till olika och ibland överraskande symtombilder. Kvantitativ CMV-PCR, som är ett utmärkt diagnostiskt instrument i detta sammanhang, bör därför ingå i ett block av neurotrofa virus vid utvidgad analys av CSF-prover.

Diagnostik av CMV-infektioner hos immunosupprimerade patienter

Den viktigaste metoden idag för att detektera och följa CMV-infektionen hos immunosupprimerade patienter är att kvantifiera mängden CMV-genom genom realtids-PCR av prover, representerande serum, plasma eller helblod (totalblod). De stora regionala laboratorierna använder ofta egenutvecklade metoder (in house), och det har utvecklats en god samstämmighet mellan resultat från olika laboratorier (14). Tidigare förespråkades molekylära metoder, som detekterar tidigt viralt RNA, eftersom detta teoretiskt skulle kunna spåra en uppblussande aktiverad CMV-infektion tidigare (4). Eftersom replikationen vid systemisk infektion av CMV oftast är snabb med en fördubblingshastighet understigande 24 timmar är realtids-PCR i de flesta fall ett adekvat instrument för att tidigt identifiera även snabba transieringar i virusförökningen (15). Även tidigare frekvent använda så kallade antigenemimetoder har i praktiken försvunnit vid rutinmässig CMV-monitorering eftersom de är mer arbets- och tidskrävande än DNA-kvantifiering som ändå har likvärdiga eller bättre prestanda (6).

Monitorering av CMV-infektionen hos organtransplanterade och andra immunosupprimerade patienter via kvantitativ realtids-PCR är genom sin snabbhet och tillförlitlighet viktig för styrning och uppföljning av behandling oavsett om en profylax eller en preemptiv strategi tillämpas. Det förhållandevis höga antalet olika organ som numera kan transplanteras innebär bland annat stora skillnader i graden av immunosuppression hos olika patientkategorier (16), vilket innebär att provtagningsrutiner och resultattolkningsprinciper varierar beroende på dessa. Det har debatterats huruvida serum/plasma eller helblod är det bästa provmaterialet för sådan monitorering. Kullberg-Lindh och medarbetare visade i omfattande en studie att skillnaderna mellan serum och helblod var små avseende såväl kvantitativa parametrar, positivitetsfrekvens som möjlighet till tidig diagnos (1). Det finns dock även studier som stöder uppfattningen att kvantifiering av CMV i helblod regelmässigt identifierar en uppblussande CMV-infektion tidigare än serumprov (17).

Äldre studier tyder på att kvantifiering av CMV-DNA i BAL-prov har ett begränsat värde för diagnostik av CMV-sjukdom inkluderande pneumonit vilket motiverar komplettering med motsvarande analys av serum eller helblod (18). Relativt få utvärderingar av kvantifiering av CMV i BAL har dock publicerats och fler studier omfattande olika patientkategorier behövs för att värdera virusnivåernas betydelse för utvecklande av CMV-sjukdom. Negativitet med avseende på CMV-DNA i BAL-prov har dock ett högt negativt prediktivt värde.

Påvisande av CMV-DNA i biopsimaterial behöver inte nödvändigtvis avspegla aktiv CMV-replikation i den aktuella vävnaden utan reaktionen kan vara förorsakad av passiv genomströmning av virusinnehållande blod. Ett fynd av betydligt högre virusnivåer i biopsimaterialet än i motsvarande serum- eller helblodsprov styrker aktiv virusreplikation i den vävnad som biopsin representerar.

Konklusion

Påvisnings- och kvantifieringsdiagnostiken av CMV-sjukdomar har genomgått en betydande kvalitetsförbättring genom införande av realtids-PCR, som till stor del ersatt andra tekniker. Särskilt gäller detta för monitorering av CMV-infektion och behandling hos den immunosupprimerade patienten. Möjligheten att kunna göra kvantifieringar vid andra sjukdomstillstånd där CMV kan vara orsak är också angeläget och utgör ett viktigt komplement till annan CMV diagnostik.

När det gäller den diagnostiska arsenalen för serologisk diagnostik av CMV-infektioner så har den utökats med nya tillförlitliga kommersiella tester för IgG-aviditet. Dessa kan användas som hjälpmedel för att skilja en primärinfektion med CMV från en tidigare genomgången infektion.

Referenser

1. Kullberg-Lindh C, Olofsson S, Brune M, et al. Comparison of serum and whole blood levels of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA. *Transplant Infectious Disease* 2008;10(5):308–15.
2. Yun Z, Lewensohn-Fuchs I, Ljungman P, et al. Real-time monitoring of cytomegalovirus infections after stem cell transplantation using the TaqMan polymerase chain reaction assays. *Transplantation* 2000;69(8):1733–6.
3. Boom R, Sol C, Beld M, et al. Improved silica-guanidiniumthiocyanate DNA isolation procedure based on selective binding of bovine alpha-casein to silica particles. *J Clin Microbiol* 1999;37(3):615–9.
4. Keightley MC, Rinaldo C, Bullotta A, et al. Clinical utility of CMV early and late transcript detection with NASBA in bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2006;37(4):258–64.
5. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, et al. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997;64(12):1721–5.
6. Baldanti F, Lillieri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol* 2008;41(3):237–41.
7. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680–715.
8. de Ory F, Leon P, Domingo C, et al. Comparison of four methods for screening of cytomegalovirus antibodies in normal donors and immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6(4):402–5.
9. Curdt I, Praast G, Sickinger E, et al. Development of fully automated determination of marker-specific immunoglobulin G (IgG) avidity based on the avidity competition assay format: application for Abbott Architect cytomegalovirus and Toxo IgG Avidity assays. *J Clin Microbiol* 2009;47(3):603–13.
10. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, et al. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol* 2009;47(6):1695–9.
11. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselincx K, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 2009;47(3):660–5.
12. Bergström T, Olofsson S, Studahl M, et al. Gendetektion med PCR vid virala CNS-infektioner ger snabb och specifik diagnostik av herpesgrupps virus. *Lakartidningen* 1995;92:427–32.
13. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J* 2008;5:47.
14. Wolff DJ, Heaney DL, Neuwald PD, et al. Multi-Site PCR-based CMV viral load assessment-assays demonstrate linearity and precision, but lack numeric standardization: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2009;11(2):87–92.
15. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000;355(9220):2032–6.
16. Kullberg-Lindh C. *Opportunistisk viral infektioner adter paediatric transplantation*. Gothenburg: The Sahlgrenska Academy; 2009.
17. von Muller L, Hinz J, Bommer M, et al. CMV monitoring using blood cells and plasma: a comparison of apples with oranges? *Bone Marrow Transplant* 2007;39(6):353–7.
18. Riise GC, Andersson R, Bergstrom T, et al. Quantification of cytomegalovirus DNA in BAL fluid : A longitudinal study in lung transplant recipients. *Chest* 2000;118(6):1653–60.

Kongenitala cytomegalvirusinfektioner

Mona-Lisa Engman, Marianne Forsgren

Sammanfattning

Kongenital Cytomegalvirus (CMV)-infektion är den vanligaste intrauterina infektionen i Sverige med en födelseprevalens på 0,2–0,5 %. Vid primärinfektion hos modern är risken störst (30–40 %) för kongenital infektion, men även vid sekundärinfektion finns risk för överföring till fostret (1–3 %). Endast 10–15 % av barnen har symtom i neonatalperioden i form av petekier, hepatosplenomegali, ikterus, tillväxthämning och/eller mikrocefali. Både barn som är symtomatiska (40–58 %) och asymtomatiska (10–15 %) i neonatalperioden riskerar framtida handikapp i form av hörselskada eller neurologisk funktionsstörning. Fördröjd symtomdebut och inga eller obetydliga symtom i neonatalperioden gör att omfattningen av CMV-relaterade handikapp underskattas. Antiviral behandling i neonatalperioden av barn med CNS-engagemang har visat möjlig förbättring av prognos för hörsel i en randomiserad studie. Biverkningar, främst neutropeni, är vanliga. Randomiserade studier pågår för att utvärdera effekt av behandling med peroral valganciklovir i sex veckor versus sex månader. Vaccin mot CMV bedöms ha hög prioritet men effektivt vaccin är inte inom räckhåll. I förebyggande syfte rekommenderas gravida kvinnor ha god handhygien speciellt vid skötsel av småbarn. Neonatal screening är enda möjligheten att diagnostisera alla barn som riskerar att utveckla CMV-orsakade handikapp, men anses inte försvarbar innan prognostiska markörer och effektiv profylax/behandling kan erbjudas. Nationell kartläggning av barn med symtomgivande kongenital CMV-infektion är dock angelägen och pågår via INFPREG. Alla barn med sensorineural hörselskada utan känd orsak bör oavsett ålder erbjudas diagnostik av kongenital CMV – en femtedel av skadorna orsakas av kongenital CMV.

Bakgrund

Kongenitala cytomegalvirus (CMV)-infektioner är en av de vanligaste intrauterina infektioner som ger upphov till bestående skador hos barnet (1–5). Ett stort antal vetenskapliga studier har gjorts i olika länder för att kartlägga epidemiologiska data (1,2,6,7,8). Det finns också ett flertal prospektiva studier som belyser det nyfödda barnets symtombild och bestående skador (2,3,5,6,8,9).

Epidemiologi

Epidemiologiska olikheter gör att erfarenheter och data inte är överförbara från ett land till ett annat. Beroende på ålder, boendeland och sociala förhållanden skiljer seroprevalensen för CMV hos gravida kvinnor mellan olika populationer med variationer mellan 35 och 95 % (2,4,6–8). CMV smittar mellan individer via olika kroppsvätskor som urin, saliv, semen, cervixsekretion och bröstmjölk och kräver således närbkontakt för att överföras (4). Främsta smittkällorna för

den gravida kvinnan anses den nära kontakten med egna virusutsöndrande småbarn eller sexuellt överförd smitta från partnern vara (2,6,9,10).

Mellan en och fyra per 100 mottagliga kvinnor rapporteras få en primär CMV-infektion under graviditeten (4,6). Enligt en prospektiv Malmöstudie (år 1977–1985) saknade 28 % av svenska kvinnor CMV-IgG vid första besöket på mödravårdscentralen. 1,1 % av de seronegativa kvinnorna fick en primärinfektion under andra eller tredje trimestern (6). I amerikanska studier anges att kvinnor i åldrar under 20 år och i lägre samhällsklasser infekteras i högre grad (1,2), något som inte kunde visas i den svenska Malmöstudien (6).

Till följd av skillnaden i utbredningen av CMV i befolkningen varierar också prevalensen kongenital infektion mellan olika länder, från 0,2 % till 2,5 % (genomsnitt 0,6–0,7 %) (1,5–8). I studien från Malmö fann man kongenital CMV-infektion diagnostiserad genom virusisolering i urinen hos 0,5 % av alla nyfödda (76/16 474 barn) (6). I senare (2003–2004) prospektiv studie av 6 060 barn i södra Stockholm fann man en något lägre prevalens (0,2 %) baserat på screening av PKU-prov (tolv barn med CMV-DNA i PKU-prov och virusutsöndring i urin) (7). Seroprevalensen hos mödrarna var densamma som i den tidigare Malmöstudien. Grovt skattat skulle då cirka 200–500 barn årligen födas med CMV-infektion och uppskattningsvis 20–100 (10–20 %) få neurologiska och/eller audiologiska resttillstånd av varierande svårighetsgrad (6,7). Det skulle således finnas ett stort antal (upp till 1 000–2 000) handikappade barn och ungdomar under tjugooårs ålder i Sverige, som har fått sin skada av en kongenital CMV-infektion.

Smittöverföring från mor till barn

Kvinnans infektion är oftast asymtomatisk eller förenad med vanligen lindriga symtom i form av långdragen feber, leverpåverkan, led- eller muskelsmär (2,4,9,10). Smittöverföring till barnet kan ske antingen under fosterlivet via placenta, under förlösningen av cervixsekret eller efter förlösningen vid amning. Smittan orsakas antingen av en primärinfektion eller en sekundärinfektion (reaktivering eller reinfektion med en ny CMV-stam) hos modern (1,2,4,6,8). Vid en primärinfektion utsöndras virus i högre mängd och längre tid än vid en sekundärinfektion (4).

Moderns immunstatus spelar sannolikt en stor roll för att minska risken för virusöverföring till fostret genom att förhindra placentainfektion eller mildra den inflammation och dysfunktion som kan framkallas av CMV (11,12). Vid en primär maternell infektion, det vill säga då modern saknar skyddande antikroppar, överförs infektionen till fostret i 30–40 %, i Malmöstudien 6/14 barn (43 %). Överföringen kan ske när som helst under graviditeten (4,9,10). Vid sekundära infektioner, som är mycket vanligare (10–30 % av sero-

positiva kvinnor får en sekundärinfektion under graviditeten) överförs infektionen till barnet i 1–3 % via placenta (1,4). Risken för svår skada är störst vid primärinfektion i tidig graviditet men kan även inträffa senare (9,11). Skaderisken föreligger även vid maternell sekundärinfektion (4,6,8). I Malmöstudien fann man att lika många fall av kongenitalt CMV-infekterade och skadade barn orsakades av en sekundär infektion som av en primär, eftersom de förra numerärt är betydligt vanligare än de senare (6).

Hälften av de kvinnor som under förlossningen utsöndrar CMV smittar sina barn via cervix eller vagina, och bröstmjölksöverföring vid amning är mycket vanlig (13), men barn som smittats under förlossningen eller via bröstmjölk utvecklar inga bestående resttillstånd. Undantag är dock prematurfödda barn (med födelsevikt under 1 000 gram och gestationsålder lägre än 30 veckor), som visat sig kunna utveckla symtomatisk CMV-infektion, ibland med sepsisliknande sjukdomsbild (14).

Kliniska symtom vid en kongenital CMV-infektion

Symtom i nyföddhetsperioden

Tio till 15 % av de kongenitalt infekterade barnen uppges i olika studier ha neonatala symtom (1,5). Till neonatala manifestationer av en kongenital CMV-infektion räknas prematurfödelse, tillväxtretardation eller en generaliserad sjukdomsbild med förekomst av petechier, hepatomegali, splenomegali, leverpåverkan med ikterus eller pneumonit (cytomegalic inclusion disease – CID). Tecken till CNS-engagemang innefattar mikrocefali, kramper, hypotoni, vidgning av hjärnventrikulerna, cerebrala förkalkningar och/eller cerebrala missbildningar (2,4,15). Oftalmologisk påverkan förekommer i form av optikushypoplasi, retinit, mikroftalmi och katarakt (2, 4). Hörselnedsättning/dövhet kan numera diagnostiseras redan neonatalt med hjälp av otoakustisk emission (OAE). Rapporterade prognostiskt ogynnsamma tecken i neonatalperioden för bestående framtida handikapp är mikrocefali, neuroradiologiskt avvikande fynd samt hög virusutsöndring (3,4).

Neurologiska sequelae hos barnet

I de flesta studier uppges att 10–20 % av barnen (i den svenska studien 18 %) får neurologiska skador efter en kongenital CMV-infektion, oftast efter att barnet uppvisat neonatala symtom (4,5). De klassiskt beskrivna neurologiska skadorna utgörs av cerebral pares, mental retardation, autism och epilepsi i olika svårighetsgrader, sensorineural hörselnedsättning, uni- eller bilateral, och synnedsättning, antingen som enskild funktionsnedsättning eller i olika kombinationer (4). Olika studier visar att CMV-infektion är den vanligaste enskilda orsaken till medfödd icke hereditär sensorineural hörselnedsättning (3,4,16). I de svenska studierna har 5–8 % av de kongenitalt smittade barnen haft hörselskada (6,7). I en svensk studie med retrospektiv diagnostik av 90 barn/ungdomar med svår sensorineural hörselnedsättning av okänd genes visade sig 19 (21 %) ha kongenital CMV-infektion (17).

Barn med symtomgivande infektion i neonatalperioden har högst risk (40–58 %) för framtida sequelae (5). Vad som

betecknas som neonatala symtom är dock inte enhetligt definierat i olika studier (1,8). Detta gör det svårt att relatera barnens neurologiska följd tillstånd till om de varit symtomatiska i neonatalperioden eller inte. De barn som beskrivits som asymtomatiska neonatalt har i regel bedömts ha en god långtidsprognos (4). I Malmöstudien framkom dock att barn uppvisade neurologiska skador både om de uppgivits ha symtom eller varit asymtomatiska i neonatalperioden. Dessa fynd har bekräftats i flera andra studier där genomsnittligt 13 % av asymtomatiska barn utvecklar någon form av handikapp, vanligen hörselnedsättning (3,5,8). Debuten av hörselskadan kan vara fördröjd, ända upp till sex till tio års ålder (4,10,16). Hörselskada vid kongenital CMV karaktäriseras vidare av att den kan försämrats, förbättras eller fluktuerar över tid (4,16). Neonatal hörselscreening beräknas upptäcka endast hälften av de CMV-orsakade hörselskadorna (3,4). Det är således angeläget med fortlöpande kontroller av hörseln under barndomen vid känd kongenital CMV-infektion. (3,16). Kunskapen om betydelsen av kongenital CMV-infektion för uppkomsten av mera subtila utvecklingsneurologiska avvikelser av typ inlärningssvårigheter eller koncentrationsvårigheter (ADHD) är begränsad då prospektiva långtidsuppföljningar är få (5,6,18,19).

Diagnostik av kongenital CMV-infektion

Det nyfödda barnet före två veckors ålder

1. Påvisning av virus
 - virusisolering från urin
 - CMV-DNA-detektion med PCR i urin, blod, likvor eller PKU-prov
 - serologisk undersökning: CMV-IgM/IgG

Samtidig undersökning av modern

2. Serologisk undersökning: CMV-IgM/IgG
Samtidig jämförande analys av CMV-IgG-serum taget under graviditet (och eventuellt tidigare) och post partum.
Om modern vid förlossningen saknar antikropsaktivitet mot CMV är kongenital CMV hos barnet mycket osannolik.

Vid fynd av positiv CMV-IgG-aktivitet kan aviditetsanalys av antikropsaktivitet ge ytterligare belysning av tidpunkten för eventuell CMV-infektion (4,20).

Diagnosen kongenital CMV-infektion bygger på att virus detekteras före två veckors ålder. Därefter går det inte att skilja en kongenital infektion från en mycket vanligare postnatalt förvärvad infektion (4,20). Om barnet är äldre än två veckor finns möjlighet till retrospektiv diagnos genom analys av CMV-DNA på barnets PKU-prov (4,7,21). Vårdnadshavares skriftliga tillstånd liksom uppgift om moderns fullständiga födelsenummer och förlossningsklinik behövs för analys av PKU-provet.

Fosterdiagnostik

CMV-DNA-detektion med PCR i amnionvätska kan påvisa fosterinfektion. Känslighet och specificitet rapporteras mycket hög (90–98 % respektive 92–98 %) förutsatt att amniocentesen utförs i graviditetsvecka 21–22 (20). Fostrets virusutsöndring är tillräckligt hög först vid denna sena tid-

punkt. I tidigare tagen amnionvätska är risken för falskt negativt resultat högre.

Virusodling på amnionvätska kan användas för ytterligare konfirmering men har en lägre känslighet (70–80 %) och en alltför lång svarstid.

Positivt fynd indikerar endast fosterinfektion. Utredning med ultraljud/radiologisk undersökning kan spåra skada men känsligheten är låg (20). Andra markörer för framtida prognos finns inte. Mängden CMV-DNA har inte visat sig korrelera till framtida prognos i det enskilda fallet.

Fosterdiagnostik kan utföras hos gravid kvinna med säkerställd primär eller oklar CMV-infektion och/eller misstänkt virusorsakad fosterskada efter noggrann information till föräldrarna i samråd med obstetriker och laboratorium med erfarenhet av problemställningarna.

Behandling

Antiviral terapi och immunterapi

De antivirala medel som används för behandling av CMV-infektioner (ganciklovir, foskarnet och cidofovir) har visat sig vara teratogena i djurförsök och rekommenderas därför inte under graviditeten (22).

Gravida kvinnor, som vill fortsätta graviditeten trots att fostret har en säkerställd CMV-infektion och befarad skada, har behandlats med högdos valaciklovir 8 g/dag. Adekvata blodkoncentrationer hos kvinnan och fostret har påvisats vid denna dos (23). Data som visar effekt föreligger inte, en europeisk randomiserad studie av behandling på dessa indikationer har påbörjats (24).

CMV-immunglobulin har i en okontrollerad studie angivits ha framkallat regress av intrauterina fosteranomalier vid maternell primär CMV-infektion (11). Påverkan av CMV-framkallad placentadysfunktion har föreslagits som verkningmekanism (11). Placebokontrollerade studier påbörjas i USA och Europa (24).

Det finns ännu ingen etablerad behandlingsmetod för det kongenitalt infekterade barnet med neonatala symtom (25).

Intravenös ganciklovirbehandling har i fallrapporter och mindre serier rapporterats ha positiv effekt på bestående neurologiska symtom (26). I en multicenterstudie i USA randomiserades barn med neurologiska symtom (< 1 månad gamla) till behandling med sex veckors i.v. behandling med ganciklovir (6 mg/kg × 2) versus ingen behandling (27,28). Hörsel kontrollerades vid behandlingsstart samt vid sex månaders ålder. Hörsel förbättring eller stationär hörsel fanns hos 21/25 (84 %) behandlade jämfört med 10/17 (59 %) obehandlade barn. Inget behandlat barn hade försämrad hörsel jämfört med sju av de 17 kontrollbarnen (41 %). Vid ettårsuppföljning hade hörseln försämrats hos 5/24 (21 %) tidigare ganciklovirbehandlade barn jämfört med 13 av 19 (68 %) kontrollbarn. Nästan två tredjedelar av barnen hade neutropeni under ganciklovirbehandlingen, bland kontrollbarnen endast 23 %. Virusutsöndring undertrycktes under behandlingen men återkom sedan. Det stora bortfallet (58/100 rekryterade barn) försvårar dock bedömningen av resultaten. Psykomotorisk utveckling vid sex veckor, sex månader och tolv månaders ålder (mätt med Denver II-test) har också undersökts hos behandlade och

obehandlade barn. Resultaten antyder en bättre prognos avseende psykomotorisk utveckling vid tolv månaders ålder hos behandlade barn (28) men detta fynd behöver konfirmeras. Oral beredning av valganciklovir ger plasmakoncentrationer jämförbara med tillförsel av ganciklovir i.v. (22,29). En preliminär konferensrapport (26) talar om gynnsam effekt på CNS-symtom, dock inte hörsel av 12–18 månaders valganciklovirbehandling men utvärderade behandlingsstudier finns ännu inte. En randomiserad multicenterstudie av sex månaders behandling versus sex veckors behandling med oral valganciklovir pågår i USA (30). I Europa har ett behandlingsregister upprättats dit behandlade och obehandlade fall bör rapporteras (24). Kontaktpersoner se www.infpreg.se: nationell rapportering av fall.

Det har visat sig att barn med grav hörselskada orsakad av CMV är hjälpta av cochleaimplantat för att främja språkutveckling och kognitiv utveckling (31).

Profylaktiska åtgärder

Vaccin mot CMV har i USA mycket hög prioritet (1). Effektivt vaccin finns ännu inte inom räckhåll (25) även om ett rekombinant CMV envelope glycoprotein gB-vaccin nyligen har visat sig ha cirka 50 % skyddande effekt räknat per antal infektioner/100 personår (32).

Som förebyggande åtgärder mot att bli smittad under graviditeten bör man betona god hygienisk standard (1,3,4,10), (det vill säga handtvätt efter kontakt med saliv och urin, undvika att smaka på barns använda matskedar, inte pussa andras barn på munnen), något som ytterligare bör inskräpas vid arbete med kända virusutsöndrare. Gravid daghems/sjukvårdspersonal har ständigt kontakt med barn som utsöndrar CMV. Svenska och flertalet utländska studier visar att kvinnor som arbetar på dagis eller sjukhus inte har ökad risk att få barn med CMV-skador jämfört med kvinnor i andra yrken (2). Serologisk undersökning eller omplacering till annan arbetsplats är inte befogad. Av psykologiska skäl kan dock den nära vården av CMV-skadat litet barn lämpligen lämnas till inte gravid kollega.

Neonatal screening är enda möjligheten att diagnostisera majoriteten barn som löper risk att utveckla CMV-relaterade handikapp på ett systematiskt sätt. Screening kan utföras genom CMV-DNA-analys av PKU-provet (7,20,21) eller urin på disk lagd i barnets blöja (33). Vidare kartläggning av skadepanoramats hjälp av screening och strategier för profylax och behandling är angelägna att utveckla, men screeningprogram bedöms inte vara aktuella i Sverige förrän prognostiska markörer och effektiv profylax/behandling finns att tillgå. Alla barn med sensorineural hörselskada utan känd orsak bör däremot oavsett ålder erbjudas diagnostik av kongenital CMV. Nationell kartläggning av barn med diagnostiserad symtomgivande kongenital CMV-infektion är mycket angelägen och pågår via INFPREG (10). Inom det europeiska samarbetets ram (24) har Sverige möjlighet att registrera barn med kongenital CMV-infektion och ta del av samlad erfarenhet (se vidare INFPREG).

Referenser

1. Kennesson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253–76.
2. Stagna S, Britt W. Cytomegalovirus. In infectious diseases of the foetus and newborn infant. 6 th edition eds. Remington J.O. Klein C.B. Wilson & C.J. Baker. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2006:739–81.
3. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008;41:57–62.
4. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:154–9.
5. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:355–63.
6. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999;31:443–57.
7. Engman ML, Malm G, Engstrom L, et al. Congenital CMV infection: prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. *Scand J Infect Dis* 2008;40:935–42.
8. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 2009;49:522–8.
9. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216–20.
10. www.infpreg.se
11. Nigro G, Torre RL, Pentimalli H, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn* 2008;28:512–7.
12. Pereira L, Maidji E. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;325:383–95.
13. Ahlfors K, Ivarsson SA. Cytomegalovirus in breast milk of Swedish milk donors. *Scand J Infect Dis* 1985;17:11–3.
14. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008;41:198–205.
15. de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004;35:113–9.
16. Foulon I, Naessens A, Foulon W, et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2008;153:84–8.
17. Karltorp E. Personlig information.
18. Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997;99:800–3.
19. Kashden J, Frison S, Fowler K, et al. Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:254–9.
20. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192–7.
21. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol* 2006;16:385–92.
22. Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events. *Paediatr Drugs* 2009;11:309–21.
23. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113–21.
24. The European Congenital CMV Initiative (E.C.C.I.) www.ecci.ac.uk.
25. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:99–126.
26. Nigro G. Oral ganciclovir for severe cerebropathy due to congenital cytomegalovirus infection. Data presenterade vid Congenital Cytomegalovirus Conference, CDC USA November 5–7 2008. www.congenitalcmv.org/congenitalcmvbook.pdf 0-13.
27. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25.
28. Oliver S, Cloud G, Sánchez P, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Virol* 2009;465:522–6.
29. Galli L, Novelli A, Chiappini E, et al. Valganciclovir for congenital CMV infection: a pilot study on plasma concentration in newborns and infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:451–3.
30. CASG 112 (DMID#06-0046) A Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ganciclovir in CMV Babies. <http://www.casg.uab.edu./ClinicalTrials/PediatricTrials>.
31. Ciorba A, Bovo R, Trevisi P, et al. Rehabilitation and outcome of severe profound deafness in a group of 16 infants affected by congenital cytomegalovirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1539–46.
32. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009;360:1191–9.
33. Nozawa N, Koyano S, Yamamoto Y, et al. Real-time PCR assay using specimens on filter disks as a template for detection of cytomegalovirus in urine. *J Clin Microbiol* 2007;45:1305–7.

Behandling och profylax av cytomegalvirus-infektioner vid transplantation av solida organ

Britt-Marie Eriksson

Behandling

Alltsedan man började transplantera solida organ på 1950-talet har cytomegalvirus (CMV)-infektion utgjort ett stort problem. Incidensen av symptomgivande CMV-infektion är utan preventiva åtgärder omkring 10–30 %. Risken är minst för njurtransplanterade och störst för lungtransplanterade. Risken ökar i alla grupper vid CMV-mismatch, D+/R-, då incidensen är så hög som 50–100 % eller om seropositiva mottagare behandlas med tung immunsuppression (1). Att incidensen varierar i olika studier kan bero på faktorer som andel seronegativa recipienter, nekrodonatorer, retransplanterade, immunsuppressiv terapi, definition av CMV-sjukdom och virologiska metoder.

Sjukdomsmanifestationerna sträcker sig från CMV-syndrom – ett tillstånd med feber, myalgi, artralgi, leukopeni och/eller trombocytopeni – till svår organinvasiv sjukdom som hepatit, gastroenterit, pneumonit eller retinit. Förutom direkta effekter av CMV-infektion har man observerat indirekta effekter såsom ökad frekvens bakterie- och svampinfektioner, ökad frekvens akuta rejektioner, ökad graftförlust och mortalitet. Belägg finns för att CMV kan bidra till utveckling av ateroskleros i transplantat.

Genom behandling med antivirala medel som blev tillgängliga på 1980-talet har komplikationer och mortalitet avsevärt reducerats. Det ansågs, redan på ett tidigt stadium, att placebokontrollerade studier inte var etiskt försvarbara och kunskapen om behandling av CMV-infektion bygger på kliniska iakttagelser och på ett flertal okontrollerade studier.

Förstahandsmedlet för behandling av CMV-sjukdom är ganciklovir. Vanlig behandlingsdos är 5 mg/kg × 2 i.v. i två till tre veckor med eller utan uppföljande suppressionsbehandling.

Som andrahandsmedel, till exempel vid terapivikt eller toxicitet, används foskarnet (Foscavir) i dosen 60 mg/kg × 3 i.v. Detta preparat är väl prövat för behandling av CMV-retinit hos AIDS-patienter men studier gjorda på organtransplanterade är få. En okontrollerad studie av njurtransplanterade visade viss effekt (2). Försiktighet med doseringen måste iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns inga studier som visar att oralt ganciklovir, oralt aciklovir eller intravenöst aciklovir kan användas för terapi, och teoretiska överväganden gör att man inte rekommenderar detta. Däremot har man i en stor multicenterstudie visat att peroralt valganciklovir ger lika god effekt som intravenöst ganciklovir vid behandling av CMV-sjukdom med lätta till måttliga symtom (3). I denna studie gavs ganciklovir 5 mg/kg × 2 eller valganciklovir 900 mg × 2 p.o. i tre veckor med uppföljande valganciklovir 900 mg × 1 i fyra veckor. Kvarvarande CMV-DNAemi dag 21 efter insatt behandling var den enda variabeln som predikerade återinsjuknande, vilket skedde hos 15 % av patienterna, lika i båda grupperna (4).

Det saknas studier av organtransplanterade, som visar att tillägg av immunglobulin (IVIG eller CMVIG) till annan antiviral terapi ger ökad effekt. Vid svåra organinvasiva CMV-infektioner kan man dock överväga behandling med immunglobulin (IVIG) även i denna patientgrupp.

Cidofovir, som visats effektivt vid behandling av CMV-infektion hos HIV-patienter, har ej systematiskt prövats vid organtransplantation. Dess njurtoxiska bieffekter gör det dock mindre lämpligt vid behandling av njurtransplanterade eller till patienter som behandlas med njurtoxiska medel som ciklosporin eller takrolimus.

Profylax och preemtiv terapi

Profylax innebär att alla patienter ges läkemedel för att förebygga infektion eller symtom. Preemtiv terapi bygger på att man regelbundet tar laboratorieprover för att påvisa infektion, numera vanligen CMV-DNA i blod. Vid positivt test insätts behandling. Profylax är lämpligt att ge då man vet att ett stort antal individer inom en subgrupp kommer att utveckla sjukdom, som till exempel seronegativa mottagare av seropositiva organ (D+/R-). Så kallad riktad profylax kan ges till undergrupper av patienter som löper hög risk att utveckla CMV-sjukdom vid speciella förutsättningar, till exempel seropositiva recipienter som får ”tung” rejektionsbehandling med antithymocytglobulin eller OKT-3. Hos patienter med hög virusmängd och stor risk att utveckla CMV-sjukdom kan suboptimal profylaktisk terapi under längre tid leda till utveckling av terapieresistenta stammar. Detta har till exempel iakttagits vid profylax med oralt ganciklovir till CMV mismatchade pankreasrecipienter (5). Till profylax kan man också räkna åtgärden att endast ge seronegativa eller filtrerade blodprodukter till transplanterade patienter.

Profylax

I en nyligen publicerad meta-analys drog man slutsatsen att profylax med såväl aciklovir, ganciklovir som valaciclovir signifikant minskar risken för att utveckla både CMV-infektion och CMV-sjukdom jämfört med placebo eller ingen behandling alls (6). Mortaliteten blir lägre, huvudsakligen beroende på minskad dödlighet i CMV. Man såg också en minskad risk för infektioner orsakade av herpes simplex, herpes zoster, bakterier och protozoer. Däremot minskades ej frekvensen av svampinfektion, akut rejektion eller graftförlust. Detta gällde både R+ och D+/R- i såväl njur-, lever- som hjärttransplantationsgrupperna. I en jämförelse mellan de olika preparaten fann man att oralt ganciklovir hade bättre effekt än aciklovir och att valganciklovir är lika effektivt som ganciklovir intravenöst och peroralt. Endast i två studier har valaciclovir jämförts med ganciklovir; båda stu-

dierna rörde njurtransplanterade och ingen skillnad i effekt noterades. En senare rapport har ifrågasatt om valganciklovir kan betraktas som likvärdigt med andra profylaxregimer, då man menar att valganciklovir ger en ökad frekvens ”delayed onset disease” och fler biverkningar i form av neutropeni (7).

I en stor registerundersökning med långtidsuppföljning har man kunnat konstatera att såväl mortalitet som graftförlust är lägre hos D+/R- patienter som fått CMV-profylax jämfört med dem som ej fått profylax (8). Denna skillnad kunde ej iaktas hos seropositiva recipienter.

Vid profylax förskjuts debuten av CMV-symtom till tiden efter att profylaxläkemedlet satts ut. Det är en fördel i så måtto, att vid denna tidpunkt har patienten mindre immunsuppression och kan sannolikt lättare klara av infektionen. Det förefaller dock som att ju effektivare profylaxläkemedel som används desto högre blir andelen så kallad late-onset CMV-sjukdom. Vid aciklovirprofylax ses ”late-onset disease” hos 0–5 %, vid ganciklovir 2,6–7 % och vid valganciklovir 9,9 % (9). Detta är än mer uttalat i D+/R- gruppen. I två retrospektiva studier kunde man visa att patienter som fått profylax i form av ganciklovir eller valganciklovir inom loppet av ett par år utvecklade primär CMV-sjukdom i 26 % (lever) respektive 29 % (njure) (10,11). Studier pågår med profylax som ges under längre tid, upp till ett halvår, efter transplantation. Möjligen kan detta minska ”late-onset disease”. Å andra sidan såg man i den ovan nämnda Cochrananalysen ingen skillnad i incidens av CMV-sjukdom om profylax gavs kortare respektive längre tid än sex veckor (6).

I en annan Cochranerapport som tittat på immunglobulin som profylax fann man att risken för död i CMV jämfört med placebo eller ingen behandling minskas, men att det inte tillför något som tillägg till antivirala medel (12).

Njurtransplantation

Redan 1989 visades i en placebokontrollerad, dubbelblind-studie att profylax med aciklovir 800 mg \times 4 i tre månader post-transplantation signifikant sänkte insjuknandet i CMV-sjukdom inom tre månader, från 29 % i kontrollgruppen till 7,5 % i behandlingsgruppen (13). Största effekten sågs i D+/R- gruppen. I en stor likaledes placebokontrollerad, dubbelblind-studie av 616 patienter publicerad 1999 visades att valaciklovir i dosen 2 g \times 4 i tre månader minskade incidensen CMV-sjukdom inom tre månader från 45 till 3 % hos D+/R- patienter och från 6 till 0 % hos R+-patienter (14). Vid en längre observationstid insjuknade dock ytterligare patienter och andelen med CMV-sjukdom inom sex månader, så kallad late-onset disease, för D+/R- blev 45 % i kontrollgruppen mot 16 % i valaciklovirgruppen. Symtomen var lindriga och ingen avled i CMV-sjukdom. Som positiva sidoeffekter sågs en minskad frekvens av akut rejektion samt minskad frekvens av *Herpes Simplex*- och candidainfektioner. Som negativ sidoeffekt sågs neurotoxiska biverkningar med hallucinationer hos 5 % i valaciklovirgruppen. I en retrospektiv studie av 102 konsekutiva D+/R- njurtransplanterade som fått profylax i form av lågdos valaciklovir 1 g \times 3 i tre månader noterades CMV-sjukdom hos 25 % men inga neurotoxiska biverkningar (15). Femårs-graftöverlevnaden skiljde sig ej från den hos registerpatienter som också fått profylax.

Ett flertal studier har publicerats med ganciklovir eller valganciklovir som profylax vid njurtransplantation (6). I Payas stora studie där valganciklovir 900 mg \times 1 jämfördes med oralt ganciklovir 1 g \times 3 som profylax i tre månader vid organtransplantation såg man ingen skillnad i incidens av CMV-sjukdom mellan grupperna, varken hos njur- eller hjärttransplanterade (16). Profylax med lågdos valganciklovir 450 mg \times 1 har prövats men randomiserade studier saknas (17).

Njur- och pankreastransplantation

Recipienter av njure- och pankreas löper högre risk att utveckla CMV-sjukdom än de som får enbart njure. Inga randomiserade studier finns. Dessa patienter behöver sannolikt ”tuffare” prevention än de som får enbart njurtransplantat. I en okontrollerad studie såg man att de som fick ganciklovir hade lägre frekvens CMV-infektion än de som fått aciklovir eller ingen profylax (18).

Levertransplantation

I en randomiserad dubbelblind-studie av 304 patienter visades att oralt ganciklovir 3 g per dag i tre månader förebygger CMV-sjukdom (19). Incidensen CMV-sjukdom vid sex månader var 4,8 % i behandlingsgruppen jämfört med 18,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Bland D+/R- patienter var incidensen 14,8 vs. 44 % ($p = 0,02$), bland patienter som fick antithymocytglobulin (ATG) 4,6 % vs. 32,9 % ($p = 0,002$).

I en annan prospektiv, randomiserad dubbelblindstudie av 55 levertransplanterade patienter visades högdos aciklovir i tre månader signifikant förebygga eller fördröja CMV-sjukdom jämfört med placebo (HR 0,31; 95 % CI = 0,13, 0,78; $p = 0,013$) (20).

I Payas studie fann man att incidensen CMV-sjukdom hos levertransplanterade efter sex månader var högre i valganciklovirgruppen, 19 % mot 12 % i gruppen som fick oralt ganciklovir. Även andelen vävnadsinvasiv sjukdom var högre. Detta föranledde FDA att inte godkänna valganciklovir som profylax för just denna grupp till skillnad mot njur-, hjärt- och pankreastransplanterade. Trots det är valganciklovir det preparat som vanligen används även för levertransplanterade (21).

Hjärttransplantation

Hjärttransplanterade har en något högre frekvens CMV-sjukdom än njurtransplanterade. Även i denna grupp ser man positiva effekter av antiviral profylax (6).

Hjärt-lung- och lungtransplantation

Denna grupp har en mycket hög incidens av CMV-sjukdom och är fortfarande mycket problematisk ur CMV-synpunkt. Få randomiserade studier finns. I en öppen studie med GCV 5 mg/kg i.v. till alla de första veckorna, och därefter ganciklovir i.v. fem dagar per vecka till ena gruppen och oralt aciklovir 3,2 g/dag till den andra gruppen i 90 dagar, sågs en minskad incidens av CMV-infektion och bronchiolitis obliterans i ganciklovirgruppen Efter två år var dock denna

skillnad borta (22). Valentine, et al. föreslår livslång ganciclovirprofylax till lungtransplanterade (23). Många centra ger immunglobulin som profylax men evidens saknas.

Preemptiv terapi

Det finns även en Cochranerapport med analys av preemptiv behandling (24). I denna ingår betydligt färre randomiserade studier – sju med njur- och två med levertransplanterade. En väsentligt minskad andel CMV-sjukdom jämfört med placebo eller standardbehandling noterades. Ingen skillnad sågs för mortalitet, akut rejektion, graftförlust, andra infektioner eller leukopeni. Vid tidpunkten för denna Cochrananalys fanns inga studier på preemptiv behandling eller profylax med valganciclovir. En sådan översikt har dock presenterats nyligen, valganciclovir som profylax gav CMV-sjukdom hos i genomsnitt 9,9 % och preemptiv terapi hos 2,6 % (25).

För preemptiv terapi talar att färre patienter exponeras under kortare tid med läkemedlet ifråga vilket teoretiskt borde leda till färre biverkningar och mindre grad av resistensutveckling. Man har också väsentligen mindre problem med ”late-onset” – CMV-sjukdom som tycks vara vanligare än man tidigare trott vid profylax. **Mot** preemptiv terapi talar att man inte får samma minskning av CMVs indirekta effekter som vid profylax. Det vetenskapliga underlaget är betydligt mindre för preemptiv terapi än för profylax.

Sammanfattning

Inga placebokontrollerade studier finns för behandling av CMV-sjukdom hos recipienter av solida organ. En stor studie finns som visar att peroralt valganciclovir ger lika god effekt som intravenöst ganciclovir vid behandling av CMV-sjukdom med lindriga till måttliga symtom. Ett stort antal randomiserade studier finns rörande CMV-profylax med antivirala läkemedel vid organtransplantation. Dessa har sammanfattats i en Cochranestudie och det har visats att profylax minskar såväl CMV-sjukdom som ett antal indirekta effekter. Mindre underlag finns för att dra slutsatser om preemptiv terapi men även denna behandlingsform tycks minska frekvensen CMV-sjukdom.

Många av profylaxstudierna bygger på oralt ganciclovir som inte längre finns tillgängligt. Detta kanske har mindre betydelse då man i en stor studie visat att valganciclovir har huvudsakligen likvärdig effekt.

Referenser

- Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart and Lung Transpl* 2000;19:731–5.
- Ringdén O, Lonnqvist B, Paulin T, et al. Pharmacokinetics, safety and preliminary clinical experiences using foscarnet in the treatment of cytomegalovirus infections in bone marrow and renal transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:373–87.
- Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2106–13.
- Asberg A, Humar A, Jardine AG, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus iv ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;5:1205–13.
- Limaye AP, Corey L, Koelle DM, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000;356:645–9.
- Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD003774.
- Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, et al. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: An evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS One* 2009;4:e5512.
- Opelz G, Dohler B, Ruhlenstroth A, et al. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:928.
- Sun HY, Wagener NM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant* 2008;10:2111–8.
- Jain A, Orloff M, Kashyap R, et al. Does valganciclovir hydrochloride (valcyte) provide effective prophylaxis against cytomegalovirus infection in liver transplant recipients? *Transplant Proc* 2005;37(7):3182–6.
- Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):840–6.
- Hodson EM, Jones CA, Strippoli GF, et al. Immunglobulines, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005129.
- Balfour HH Jr, Chace BA, Stapleton JT, et al. A randomized placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allograft. *N Engl J Med* 1989;320:1381–7.
- Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1462–70.
- Sund F. Doctoral dissertation, Uppsala University. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and renal transplant patients 2008 <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-9324>.
- Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611–20.
- Pescovitz MD. Is low-dose valganciclovir the same as appropriate-dose valganciclovir? *Transplantation* 2007;84(1):126.
- Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, et al. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;Suppl 2:ii25–ii32, ii62.
- Gane E, Saliba F, Valdecass GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant patients. *Lancet* 1997;350:1729–33.
- Barkholt L, Lewensohn-Fuchs I, Ericzon B-G, et al. High-dose acyclovir prophylaxis reduces cytomegalovirus disease in liver transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:89–97.
- Levitsky J, Singh N, Wagener MM, et al. A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transpl* 2008; 8:158–61.
- Duncan SR, Grgurich WF, Iacono AT, et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:146–52.
- Valentine VG, Weill D, Gupta MR, et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;8:875–81.
- Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD005133.
- Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant* 2008;8:2111–8.

CMV-infektioner efter stamcellstransplantation

Per Ljungman

Bakgrund

CMV har varit en av de viktigaste infektionerna efter allogen stamcells- (tidigare benmärgs-) transplantation. Under 1980-talet dog 5–15 % av transplanterade patienter i CMV-sjukdom varav den allvarligaste var pneumonit. Under det senaste decenniet har stora framsteg gjorts och dödligheten hos så kallade lågriskpatienter har sjunkit till under 1 % (1). Under samma tid har dock nya kategorier av patienter blivit aktuella för stamcellstransplantation och nya metoder framför allt användning av alternativa donatorer (mismatchade familjemedlemmar eller obesläktade frivilliga) samt navelsträngscellstransplantation har introducerats. Dessa patienter har ökad risk för CMV-sjukdom och även dödligheten i CMV-sjukdom hos dessa patienter är högre. CMV har också indirekta effekter hos transplantationspatienter, framför allt är CMV immunosuppressivt med ökade risker för andra infektioner som följd. Tillsammans ger dessa olika effekter att patienter som är CMV-seropositiva har en ökad transplantationsrelaterad dödlighet jämfört med CMV-seronegativa patienter (2). Det är därför nödvändigt att alla centra som utför allogen stamcellstransplantation har en genomtänkt strategi för handhavande av CMV-infektioner. Denna strategi måste inkludera förebyggande av primärinfektion, åtgärder för att förebygga CMV-sjukdom hos redan CMV-seropositiva patienter samt behandling av etablerad CMV-sjukdom.

Förebyggande av primära infektioner

Serologiskt status skall fastställas hos patienter som kan bli aktuella för allogen stamcellstransplantation. För seronegativa patienter är det viktigt att i möjligaste mån välja en seronegativ donator och dessa bör också få antingen blodprodukter från seronegativa blodgivare eller blodprodukter som filtrerats med syfte att reducera antalet leukocyter i produkterna. Dessa bägge tekniker är sannolikt jämförbara för att reducera risken för överföring av CMV via blodprodukter (3). Immunglobulin har ingen påvisad skyddande effekt mot primärinfektion och är inte indicerat (4,5). Det föreligger inga data från studier där antivirala medel använts som profylax mot primärinfektion.

Förebyggande av CMV-sjukdom

CMV-sjukdom kan uppstå på grund av primärinfektion eller reaktiverad infektion hos tidigare seropositiva patienter. De strategier som är tänkbara är generell profylax eller så kallad preemtiv behandling av påvisad CMV-infektion.

Generell profylax

Det första medel som studerades som profylax mot CMV-infektion var intravenöst immunglobulin givet i höga doser. Ett större antal studier genomfördes med olika preparationer och olika design vilket försvårar tolkningen av resultaten.

En meta-analys visade dock en minskad risk för CMV-sjukdom hos de patienter som behandlats med immunglobulin (6). Denna studie visade också att så kallad hyperimmunglobulin med höga antikroppshalter mot CMV inte hade bättre effekt än konventionellt immunglobulin. Dessa studier genomfördes innan dagens diagnostiska tekniker fanns och innan effektiva antivirala medel rutinmässigt användes för profylax eller behandling av dokumenterad CMV-infektion. Inga jämförande studier har gjorts mellan immunglobulin och andra nyare strategier hos stamcellstransplantationspatienter. De slutsatser som kan dras från icke kontrollerade studier är dock att det idag finns mer effektiva metoder för att förebygga CMV-sjukdom än immunglobulin. Därutöver har höga doser immunglobulin visats öka risken för så kallad venooclusiv leversjukdom och då immunglobulin är väsentligt dyrare än alternativen har immunglobulin idag ingen plats som CMV-profylax efter stamcellstransplantation.

Aciklovir har en begränsad *in vitro*-effekt mot CMV. Höga koncentrationer ger dock hämmande koncentrationer. Två stora kontrollerade studier har genomförts där aciklovir i hög dos (500 mg/m² × 3) givits intravenöst följt av höga perorala doser (800 mg × 4). Meyers och medarbetare jämförde hög dos aciklovir med ingen behandling (7) medan Prentice och medarbetare jämförde hög- och normaldos samt därtill kort- och långtidsbehandling (8). Bägge studierna visade att patienter behandlade med höga doser av aciklovir hade en lägre risk för CMV-infektion och viremi än de patienter som fick låga doser eller inget aciklovir. Överlevnaden var också högre hos de patienter som fick högdos aciklovir.

Valaciclovir är en prodrug till aciklovir och medger därmed högre koncentrationer vid peroral behandling. En stor randomiserad studie inkluderande cirka 750 patienter har genomförts som jämförde högdos aciklovir med högdos valaciclovir (9). Valaciclovir minskade risken för CMV-infektion och viremi samt behovet av preemtiv behandling med andra antivirala medel. Risken för CMV-sjukdom och överlevnaden var dock desamma i bägge studiearmarna.

Ganciklovir är effektivt mot CMV *in vitro*. Två placebo-kontrollerade randomiserade studier av ganciklovirprofylax har genomförts (10,11). Ganciklovir är benmärgstoxiskt vilket innebär att profylaxen inte kan inledas innan patienterna fått ett stabilt benmärgsanslag vanligtvis innebärande tre till fyra veckor efter transplantationen. Bägge studierna visade att ganciklovir kunde i stort sett helt förhindra CMV-sjukdom under den tid som profylaxen gavs. Ganciklovir gav dock inte någon överlevnadsfördel gentemot placebo. De huvudsakliga skälen till detta var en ökad risk för neutropeniassocierade bakterie- eller svampinfektioner och en ökad risk för CMV-sjukdom efter det att profylaxen avslutades.

Foskarnet har inte studerats i kontrollerade studier och det är därför svårt att dra några slutsatser om dess effektivitet. Fördelen med foskarnet jämfört med ganciklovir är att

det kan användas även under granulocytopen fas. Foskarnet är dock njurtoxiskt vilket kan innebära problem vid samtidig behandling med andra njurtoxiska droger som ciklosporin A och amfotericin B.

Preemptiv behandling

Definitionen av preemptiv behandling är att en antiviral drog sätts in vid första tecken på CMV-infektion men innan sjukdom uppkommit. Strategin baserades ursprungligen på att CMV-påvisning i blod var starkt prediktivt för uppkomsten av CMV-sjukdom (12). Goodrich och medarbetare jämförde ganciklovirbehandling med placebo i en studie där CMV påvisats med så kallad snabbisolering som användes som startpunkt för behandling (13). Studien visade att preemptiv behandling kunde minska risken för CMV-sjukdom och förbättra överlevnaden. Emellertid så utvecklade 12 % av patienterna CMV-sjukdom innan antiviral behandling kunde inledas vilket visade på behovet av mer känsliga diagnostiska tekniker kapabla att upptäcka CMV-infektion tidigare än snabbisolering.

Idag används betydligt känsligare diagnostiska tekniker, framför allt den så kallade antigenemittesten samt PCR (var god se Diagnostik av CMV-infektioner) som tillåter snabba diagnostik av CMV-infektion. Boeckh och medarbetare jämförde i en randomiserad studie antigenembaserad ganciklovirbehandling med ganciklovir givet som profylax (14). Ganciklovirprofylax var effektivare fram till dag 100 efter transplantationen men vid dag 180 var resultaten av de två strategierna lika. I denna studie användes en något okänslig variant av antigenemi. I en icke-kontrollerad uppföljningsstudie i vilken man använde en känsligare variant så kunde man reducera risken för CMV-sjukdom under de första 100 dagarna till jämförbara nivåer som vid ganciklovirprofylax (15).

PCR för påvisande av CMV-DNA är en mycket känslig teknik. Einsele och medarbetare jämförde i en randomiserad studie leukocytbaserad PCR med snabbisolering och patienter som följdes med PCR-baserad diagnostik löpte mindre risk att utveckla CMV-sjukdom och hade bättre överlevnad än patienter som följdes med snabbisolering (16). Ljungman och medarbetare visade med multivariatanalys att PCR-baserad preemptiv behandling minskade risken för CMV-sjukdom, minskade dödligheten i CMV-sjukdom, samt minskade risken för transplantationsrelaterad dödlighet (17). Idag används nästan uteslutande kvantitativ PCR som har fördelarna att mängden CMV-DNA såväl det som initialt mäts upp, maxvärdet samt takten som virusmängden sjunker under antiviral behandling har prognostisk betydelse (1,18).

Såväl ganciklovir som foskarnet kan användas för preemptiv behandling. Reusser och medarbetare visade jämförbar risk för utveckling av CMV-sjukdom och överlevnad mellan ganciklovir och foskarnet (19). Ganciklovir gav dock en ökad frekvens av granulocytopeni medan risken för njurpåverkan var lika. Valganciklovir är prodrogen till ganciklovir och har fördelen att den kan användas peroralt. Farmakokinetiska studier har visat att drogen tas upp väl efter allogen stamcellstransplantation (20). Flera okontrollerade fas II-studier har utförts med resultat jämförbara med historiska

kontroller (21,22). Preliminära data från en randomiserad studie visar jämförbar effektivitet och toxicitet av ganciklovir och valganciklovir (23).

Behandlingstiderna har varierat mellan olika studier. Under senare år har de flesta centra givit behandling mellan två och fyra veckor. Kortare behandlingstid ger mindre risk för biverkningar men ökar risken för att upprepade behandlingar behöver ges (16,19).

Behandling av CMV-sjukdom

Det finns inga kontrollerade studier av behandling av CMV-sjukdom. Fram till slutet av 1980-talet var dödligheten i CMV-pneumonit mer än 90 %. Tre samtidigt publicerade okontrollerade studier visade att kombinationen av ganciklovir och höga doser av intravenöst givet immunglobulin reducerade den akuta dödligheten till cirka 50 % (24–26). Denna kombination har sedan blivit accepterad som standardbehandling trots att värdet av immunglobulintillägget har ifrågasatts under senare år (27,28).

Dödligheten i CMV-sjukdom har under dessa drygt tio år förblivit väsentligen oförändrat hög trots given antiviral behandling (29). Ljungman och medarbetare visade i en okontrollerad studie att cidofovir kan vara effektiv behandling för patienter med CMV-pneumonit som progredierar trots standardbehandling (30).

Vid behandling av andra typer av CMV-sjukdom än pneumonit som till exempel gastroenterit talar existerande data för att tillägg av immunglobulin till antiviral behandling inte förbättrar behandlingsresultatet även om kontrollerade studier saknas (31).

CMV-infektion och sjukdom hos autogt stamcellstransplanterade patienter

CMV är ett väsentligt mindre problem efter autolog än efter allogen stamcellstransplantation men kan dock orsaka såväl morbiditet som mortalitet till exempel i CMV-pneumoni (32). De studier som har utförts har inte kunnat påvisa någon positiv effekt av profylax eller behandling med antivirala medel (33,34). Det kan dock finnas subgrupper av patienter där riskerna för svår CMV-sjukdom är högre och där intervention med antivirala medel skulle kunna ha bättre effekt (35).

Andra aspekter

Tidigare utvecklades CMV-sjukdom vanligen under de första tre månaderna efter stamcellstransplantation. Under senare år har CMV-sjukdom uppträtt allt senare efter transplantationen (29). Risken för denna komplikation varierar dock mycket mellan olika centra sannolikt beroende på urvalet av de patienter som genomgår transplantation (1). Därtill har nya former av CMV-sjukdom såsom retinit börjat uppträda hos stamcellstransplantationspatienter. Den mest betydelsefulla faktorn för utveckling av sen CMV-sjukdom är oförmåga att utveckla ett specifikt immunsvaret mot CMV (29). Ganciklovirbehandling kan, framför allt om det ges

som profylax, ges under längre tid eller som upprepade kurer av preemtiv behandling fördröja utvecklingen av ett CMV-specifikt immunsvår (36). Upprepade reaktiveringar av CMV som kräver upprepade antivirala behandlingar ökar risken för antiviral resistens eller toxicitet som gör det svårt att använda registrerade antivirala medel. Effekt av alternativa droger som maribavir, leflunomid och artesunat har rapporterats hos enstaka patienter.

Nya strategier såsom infusion av CMV-specifika cytotoxiska lymfocyter har använts i ett flertal fas II-studier men kan ännu ej anses vara standardbehandling (37,38). En annan möjlighet är att bestämma CMV-specifik immunitet och anpassa användningen av preemtiv behandling beroende på resultatet (39). Slutligen pågår utvecklingen av CMV-vacciner som också kan tänkas förbättra det CMV-specifika immunsvaret (40).

Faktaruta 1. Strategier hos stamcells-transplanterade patienter.

- Undvika primärinfektion
 - val av donator
 - val av blodprodukter
- Allmän profylax
- Riktad profylax (högrisk patienter)
- Preemptiv behandling
- Behandling av etablerad sjukdom

Faktaruta 2. Preemtiv behandling.

- Definition: Behandling insätts vid första tecken på CMV-infektion.
- Viktiga frågor:
 - Vilken diagnostisk teknik skall användas?
 - Vilken drog skall användas?
 - Hur länge skall behandling ges?

Referenser

1. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(1):78–83.
2. Meijer E, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, et al. Influence of cytomegalovirus seropositivity on outcome after T cell-depleted bone marrow transplantation: contrasting results between recipients of grafts from related and unrelated donors. *Clin Infect Dis* 2002;35(6):703–12.
3. Bowden R, Cays M, Schoch G, et al. Comparison of filtered blood (FB) to seronegative blood products (SB) for prevention of cytomegalovirus (CMV) infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598–603.
4. Bowden RA, Fisher LD, Rogers K, et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant [see comments]. *J infect Dis* 1991;164(3):483–7.
5. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:233–6.
6. Bass E, Powe N, Goodman S, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone marrow transplantation* 1993;12:179–83.
7. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Eng Med* 1988;318(2):70–5.

8. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet* 1994;343(8900):749–53.
9. Ljungman P, De La Camara R, Milpied N, et al. A randomised study of valganciclovir as prophylaxis against CMV reactivation in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood* 2002;73:930–6.
10. Goodrich J, Bowden R, Fisher L, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;118:173–8.
11. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993;118(3):179–84.
12. Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD. Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J Infect Dis* 1990;162(2):373–80.
13. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *M Eng J Med* 1991;325(23):1601–7.
14. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996;88(10):4063–71.
15. Boeckh M, Bowden RA, Gooley T, et al. Successful modification of a pp65 antigenemia-based early treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease in allogeneic marrow transplant recipients [letter]. *Blood* 1999;93(5):1781–2.
16. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995;86(7):2815–20.
17. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, et al. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 1998;66(10):1330–4.
18. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000;355(9220):2032–6.
19. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stemcell transplantation. *Blood* 2002;99(4):1159–64.
20. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006;107(7):3002–8.
21. Ayala E, Greene J, Sandin R, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone marrow transplant* 2006;37(9):851–6.
22. van der Heiden PL, Kalpoe JS, Barge RM, et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone marrow transplantation* 2006;37(7):693–8.
23. Volin L, Barkholt L, Nihtinen A, et al. An open-label randomised study of oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir for pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 2008;42(Suppl 1):47.
24. Emanuel D, Cunningham I, Jules EK, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988;109(10):777–82.
25. Reed E, Dandliker P, Meyers J. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with 9-[2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine and high-dose corticosteroids. *Ann Intern Med* 1986;105:214–5.
26. Schmidt GM, Kovacs A, Zaia JA, et al. Ganciclovir/immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. *Transplantation* 1988;46(6):905–7.
27. Machado CM, Dullely FL, Boas LS, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone marrow transplant* 2000;26(4):413–7.
28. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone marrow transplant* 2008;42(4):227–40.
29. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;101(2):407–14.

30. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplant* Blood 2001;97(2):388–92.
31. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone marrow transplantation* 1998;21(5):473–6.
32. Reusser P, Fisher LD, Buckner CD, et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood* 1990;75(9):1888–94.
33. Boeckh M, Gooley TA, Reusser P, et al. Failure of high-dose acyclovir to prevent cytomegalovirus disease after autologous marrow transplantation. *J Infect Dis* 1995;172(4):939–43.
34. Boeckh M, Stevens AT, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia after autologous marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *J Infect Dis* 1996;174(5):907–12.
35. Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34⁺ selected peripheral blood stem cell transplantation [see comments]. *Blood* 1999;94(12):4029–35.
36. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, et al. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood* 1994;83(7):1971–9.
37. Einsele H, Roosnek E, Rufer N, et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 2002;99(11):3916–22.
38. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N J Eng Med* 1995;333(16):1038–44.
39. Avetisyan G, Aschan J, Hagglund H, et al. Evaluation of intervention strategy based on CMV-specific immune responses after allogeneic SCT. *Bone marrow transplant* 2007;40(9):865–9.
40. Grigoleit GU, Kapp M, Hebart H, et al. Dendritic Cell Vaccination in Allogeneic Stem Cell Recipients: Induction of Human Cytomegalovirus (HCMV)-Specific Cytotoxic T Lymphocyte Responses Even in Patients Receiving a Transplant from an HCMV-Seronegative Donor. *J Infect Dis* 2007;196(5):699–704.