

# Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner – Bakgrundsdocumentation

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

## Innehållsförteckning

Läkemedel som används mot CMV .....	2
Diagnostik vid CMV infektion .....	8
Kongenital CMV .....	9
CMV hos organtransplanterade .....	12
CMV efter allogen och autolog stamcellstransplantation och hos patienter med hematologisk malignitet .....	18
CMV-retinit .....	22

## Läkemedel som används mot CMV

Jaran Eriksen, Lisa Swartling, Gabriel Westman, Ingehla Rydén

Fem antivirala läkemedel; ganciklovir, valganciklovir, cidofovir, foskarnet och maribavir är godkända för behandling av cytomegalovirus (CMV)-infektioner. Letermovir används som profylax mot CMV efter allogen stamcellstransplantation (HCT). Aciklovir och dess prodrug valaciklovir kan i vissa fall användas som profylax, men har sämre effekt på CMV jämfört med andra godkända CMV-läkemedel (1). Dosering av de olika läkemedlen presenteras i tabell 1.

Ganciklovir eller valganciklovir är förstahandsval vid behandling av CMV. Foskarnet kan användas i stället för ganciklovir/valganciklovir vid problem med benmärgspåverkan, vilket är en vanlig biverkan av ganciklovir/valganciklovir. Foskarnet har hittills också varit förstahandsval vid ganciklovir-resistens. Dock har foskarnet som nackdel en påtaglig nefrotoxicitet samt problem med elektrolytrubbningar, och kan endast ges intravenöst. Maribavir godkändes hösten 2022 för andra linjens behandling av behandlingsrefraktär CMV, och är indicerat vid ganciklovir-resistent CMV. Maribavir ges peroralt och har en relativt gynnsam biverkningsprofil, då det varken är benmärgs- eller njurtoxiskt, men interagerar med flera immunsuppressiva läkemedel vilket kan kräva tät koncentrationsbestämning och dosanpassning av dessa (bland annat tacrolimus, mycophenolat). Maribavir har ännu (juni 2023) inte fått subvention beviljat av TLV, och kan därför i nuläget inte rekommenderas generellt som förstahandsval vid ganciklovir-resistent CMV, men är ett alternativ i utvalda fall. Letermovir är ännu inte godkänt för behandling av CMV.

Cidofovir är också ett alternativ vid behandling av CMV, men används sällan på denna indikation. Dock har cidofovir en plats vid samtidig behandling av adenovirus och CMV hos HCT patienter. Användning av cidofovir begränsas av problem med nefrotoxicitet.

### Ganciklovir/valganciklovir

**Indikation:** Behandling av CMV. Profylax vid organtransplantation.

**Verkningsmekanism:** Nukleosidanalogue - hämmar viralt DNA-polymeras och därmed replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras i DNA vilket resulterar i terminering, eller begränsad förlängning av den virala DNA-kedjan. Ganciklovir måste först fosforyleras av ett protein

som kodas av UL97-genen i CMV. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinas, sker den huvudsakligen hos virusinfekterade celler

**Farmakokinetik:** Huvudsakligen renal eliminering. Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir, och har god biotillgänglighet till skillnad från ganciklovir. Valganciklovir kan därför ges oralt medan ganciklovir ges intravenöst.

**Biverkningar:** Risk för benmärgspåverkan/neutropeni och njurpåverkan. Patienter som genomgått HCT löper högre risk för uttalad neutropeni jämfört med organtransplanterade patienter. I djurförsök ses teratogenicitet och påverkan på spermatogenesisen, varför behandlade individer (kvinnor och män) bör använda preventivmedel under ganciklovir/valganciklovirbehandling.

**Resistensutveckling:** Resistens mot ganciklovir orsakas i 95 % av fallen av mutationer i kinasgenen, UL97, vilket oftast också leder till korsresistens mot aciklovir. Mutationerna i UL97-genen är väl karakteriserade, relativt lätta att påvisa och utvecklas ofta gradvis. Om ganciklovirbehandlingens fortsätts kan mutationer uppträda även i polymerasgenen (UL54). Resistens mot cidofovir och foskarnet samt 5 % av resistensen mot ganciklovir beror på mutationer i polymerasgenen. Samtliga mutationer som leder till cidofovirresistens ger korsresistens mot ganciklovir. Hittills har endast en mutation påvisats som medför multiresistens mot såväl foskarnet som ganciklovir och cidofovir. Observera att man vid senare recidiv inte nödvändigtvis har resistent virus även om man vid ett tillfälle har haft resistent virus. Tidig resistensbestämning är då viktigt.

**Dosering av valganciklovir till barn:** Se även *eped, barnläkemedelsinstruktion* (2). Vanligen rekommenderas dosering baserat på följande formel:

Barndos (mg) = 7 x BSA x ClcrS (se Mosteller BSA formel och Schwartz kreatininclearance formel nedan). Den uträknade dosen (som maximalt får uppgå till 900 mg) ges 1 gång dagligen vid profylax, och 2 gånger dagligen vid behandling.

Om uträknat Schwartz kreatininclearance överstiger 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> användas i följande ekvation:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Längd (cm)} \times \text{Vikt (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz kreatininclearance (ml/min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

k = 0,45 för patienter i åldern <2 år, 0,55 för pojkar i åldern 2 till <13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Barn över 16 år doseras som vuxna.

Beräknat GFR kan vara överskattat/missvisande hos små transplanterade barn, liksom hos svårt sjuka individer, och kan leda till både under- och överdosering. Koncentrationsbestämning bör övervägas i dessa situationer. På flera transplantationscentra i Sverige finns en lång erfarenhet av att använda dosen 15-16 mg/kg x 1 för profylax efter organtransplantation, och 15-16 mg/kg x 2 för behandling av CMV hos både stamcells- och organtransplanterade barn. Dosen ska anpassas vid njursvikt. Hos barn med högt GFR kan dock denna dosering ge en låg läkemedelsexponering (3). Vid höga virusnivåer, CMV-sjukdom eller misstänkt behandlingssvikt bör man överväga koncentrationsmätning och ökad dos om koncentrationen är låg, se nedan.

**Ökad dos vid resistens:** Vid asymtomatisk infektion med begränsad UL97 mutation hos organtransplanterade vuxna kan ökad dos i.v. ganciklovir upp till 10 mg/kg x 2 eller valganciklovir upp till 1800 mg x 2, vara ett alternativ. Dosökningen ska anpassas till patientens njurfunktion (4). Obs dock att det är ökad risk för biverkningar.

**Koncentrationsbestämning:** För att styra behandling, t.ex. hos patienter med påverkad njurfunktion eller suboptimalt svar på behandling, och intoxikationsfrågeställning. Provtas strax före nästa dos. Risk finns för både över- och underdosering. Koncentrationsbestämning utförs för närvarande (2023) bara på Karolinska, Huddinge. Internationellt används koncentrationsmätning i liten utsträckning och det finns sparsamt med data avseende nivåer både vad gäller effekt och toxicitet, varför någon allmän rekommendation om terapeutiskt intervall inte ges. Vid induktionsbehandling har man i olika studier sett sämre effekt vid dalkoncentration under 3-6 µmol/L. (5). Det finns också erfarenhet av att en dalkoncentration > 10 µmol/L är förknippat med ökad risk för biverkningar.

Man bör vid dosering respektive tolkning av ganciklovir-koncentration ta hänsyn till svårighetsgraden av infektionen.

## Foskarnet

**Indikation:** Behandlingsalternativ till ganciklovir vid t.ex. resistens och vid uttalad benmärgspåverkan med (refraktär) neutropeni.

**Verkningsmekanism:** Pyrofosfatanalog – påverkar bindningen av pyrofosfat i DNA-polymeraset. Hämmar därmed replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras in i DNAt vilket resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan.

**Farmakokinetik:** Huvudsakligen renal eliminering.

**Biverkningar:** Risk för njurpåverkan (kristalliseras i njuren). Denna risk kan reduceras genom dosering utifrån njurfunktionen, och hydrering. Kontroll av serumelektrolyter är viktigt.

**Resistensutveckling:** Ses vid mutationer i CMVs UL54 DNA-polymerasgen

**Koncentrationsbestämning:** Finns ej att tillgå i Sverige

## Cidofovir

**Indikation:** Licenspreparat. Behandlingsalternativ till ganciklovir vid t.ex. resistens.

**Verkningsmekanism:** Nukleosidanalogue – hämmar viralt DNA-polymeras och därmed replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras in i DNAt.

**Farmakokinetik:** Huvudsakligen renal eliminering.

**Biverkningar:** Risk för njurpåverkan. Samtidig hydrering och behandling med probenecid är viktigt för att minska risken för tubulära njurskador. Risk för uveit.

**Resistensutveckling:** Vid mutationer i polymerasgen UL54. Samtliga mutationer som leder till cidofovirresistens ger korsresistens mot ganciklovir. Hittills har endast en mutation påvisats som medför multiresistens mot såväl foskarnet som ganciklovir och cidofovir.

**Koncentrationsbestämning:** Finns ej att tillgå i Sverige

### Letermovir

**Indikation:** Profylax mot reaktivering av CMV och CMV-sjukdom hos vuxna CMV-seropositiva mottagare [R+] av en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (6).

**Verkningsmekanism:** Hämmar DNA-terminas-komplexet (UL56, UL89 och UL51) hos CMV, vilket är involverat i klyvning och paketering av nyproducerat viralt DNA, nedströms om DNA-syntesen. Detta påverkar formationen av virusgenomet och interfererar med virionernas mognad, men medför att man kan ha låga nivåer av DNA även vid god effekt av läkemedlet (så kallade "blips") (7).

**Farmakokinetik och interaktioner:** Letermovir har en biotillgänglighet på ca 35% vid peroral administrering men vid hämning av OATP1B, såsom vid samtidig administration av ciklosporin, ökar denna till ca 85% varför dosen då ska halveras. Letermovir glukuronideras i levern och är substrat för P-gp och BRCP-transportörer. Samtidig behandling med inducerare såsom rifampicin, karbamazepin, och Johannesört förväntas därför minska koncentrationen av letermovir. Letermovir kan även påverka koncentrationen av vorikonazol, takrolimus och sirolimus.

**Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala. Bland de som rapporteras i större utsträckning hos letermovir än hos placebo är de viktigaste hjärtrelaterade biverkningar, hörsel- och balanspåverkan och hyperkalemi.

**Resistensutveckling:** För letermovir har *in vitro*-modeller kunnat påvisa resistensutveckling huvudsakligen via substitutioner i UL56-genen, även om resistensassocierade varianter beskrivits även i övriga delar av terminas-komplexet (UL 89 och UL51). Alla UL56-mutationer som visats påverka känsligheten för letermovir återfinns i en region mellan aminosyrarpositioner 231 och 369. Risken för resistensutveckling vid klinisk användning av letermovir är ännu inte klarlagd, men det finns data tydande på att letermovir har en låg resistensbarriär (8-10). I de kliniska studierna har enstaka patienter som uppfyllt kriterierna för virologiskt genombrott uppvisat substitution V236M i UL56. Detta är en kliniskt relevant resistensmutation som sänker känsligheten för letermovir 20-faldigt.

**Koncentrationsbestämning:** Finns ej att tillgå i Sverige

### Maribavir

**Indikation:** Alternativ vid behandlingsrefraktär CMV. Är godkänt för personer > 18 år i EU, och för vuxna och barn > 12 år i USA.

**Verkningsmekanism:** Hämmar CMVs UL97 proteinkinas, vilket ger defekt virus samt hämmar virusutträde ur den infekterade cellen. Detta ger en långsam effekt på viremi, varför minst 8 veckors behandling kan behövas (11). Går inte över blod-hjärn-barriären och kan därför ej användas vid behandling av retinit eller encefalit.

#### Effekt i relation till andra preparat:

Verkningsmekanismen skiljer sig från övriga behandlingsalternativ och maribavir är därför ett alternativ vid behandlingsrefraktär infektion. Preparatet bör inte kombineras med ganciclovir då substanserna verkar på samma enzym (UL97)

**Farmakokinetik och interaktioner:** Maribavir metaboliseras huvudsakligen i levern, genom CYP3A4 och CYP1A2. Maribavir är även substrat för transportörerna P-gp och UGT. Risk finns således för interaktioner med ett flertal läkemedel som både hämmar (t.ex. ritonavir, ketokonazol) och inducerar (t.ex. karbamazepin, rifampicin) dessa metabolismvägar. Maribavir hämmar även CYP3A4 och P-gp, vilket ger risk för högre koncentrationer av bl.a. flera immunsuppressiva läkemedel, t.ex. tacrolimus, ciklosporin, sirolimus och everolimus (endast visat för tacrolimus, men förväntat även för de andra) (11). Noggrann monitorering av dessa läkemedel rekommenderas därför vid samtidig behandling med maribavir.

**Biverkningar:** Gastrointestinala biverkningar och metallisk eller bitter smak.

**Resistensutveckling:** Genom mutation av UL97. Finns även mutationer som kan ge korsresistens med ganciclovir. Maribavir har sannolikt en låg resistensbarriär(8).

**Koncentrationsbestämning:** Finns ej att tillgå i Sverige

### Valaciclovir

**Indikation:** Kan användas som alternativ profylax mot CMV till njurtransplanterade barn och vuxna (se bakgrundsdocument om organtransplantation). Svagare antiviral effekt än ganciclovir och bör därför företrädesvis användas när ganciclovir/valganciclovir är kontraindicerat eller inte tolereras.

**Verkningsmekanism:** Nukleosidanalogue - hämmar viralt DNA-polymeras och därmed replikationen av viralt DNA genom att inkorporeras in i DNAt

vilket resulterar i terminering av den virala DNA-kedjan

**Farmakokinetik:** Utsöndras huvudsakligen renalt, vilket gör att dosanpassning behövs beroende på njurfunktion. Valaciklovir är en prodrug till aciklovir, och som ger högre biotillgänglighet av den aktiva substansen (aciklovir). Substansen ges därför oralt framför allt som valaciklovir, och intravenöst när det ges som aciklovir.

**Biverkningar:** Vid högdos valaciklovir finns risk för CNS- biverkningar och njurtoxicitet, framför allt hos patienter med nedsatt njurfunktion (risk för ackumulering av toxiska metaboliter).

**Resistensutveckling:** Ses vid mutationer i

proteinkinasgenen UL97.

**Koncentrationsbestämning:** Görs för att styra behandling vid nedsatt njurfunktion och vid intoxikationsfrågeställning för att undersöka ackumulering av aciklovir och den potentiellt neuro- och nefrotoxiska metaboliten CMMG (kan ge CNS biverkningar och fastna som kristaller i njurar). Prov tas strax före nästa dos.

#### Cellterapi

Vid resistent eller refraktär CMV infektion har CMV specifika T-lymfocytinfusioner studerats sedan många år. Det går idag inte att ange en plats i behandlingen för dessa celler men kan eventuellt vara aktuella för enstaka patienter resistenta mot multipla antivirala läkemedel.

**Tabell 1. Dosering av CMV-läkemedel till vuxna och barn (utom hos prematura eller vid kongenital infektion). Obs eventuell dosanpassning vid njursvikt.**

Preparat	Profylax vuxna	Behandling vuxna	Profylax barn	Behandling barn
Ganciklovir	5 mg/kg x 1	5 mg/kg x 2 <sup>1</sup>	5 mg/kg x 1	5 mg/kg x 2 <sup>1</sup>
Valganciklovir	900 mg x 1 <sup>2</sup>	900 mg x 2 <sup>1</sup>	16 mg/kg x 1, max 900 mg x 1 <sup>3</sup>	16 mg/kg x 2, max 900 mg x 2 <sup>1,3</sup>
Foskarnet		Induktion: <sup>4</sup> 60 mg/kg x 3 alt. 90 mg/kg x 2, Underhåll: 90 mg/kg x 1		Induktion: <sup>4</sup> 60 mg/kg x 3 alt. 90 mg/kg x 2, Underhåll: 90 mg/kg x 1
Cidofovir <sup>5</sup>		Induktion: 3-5 mg/kg 1 gång per vecka, Underhåll: 3-5 mg/kg var 14:e dag		Induktion: 3-5 mg/kg 1 gång per vecka, Underhåll: 3-5 mg/kg var 14:e dag
Letermovir	480 mg x 1 (vid kombination med ciklosporin 240 mg x 1)	-	-	-
Maribavir	-	400 mg x 2	-	Ej godkänt i EU för barn <sup>6</sup>
Valaciklovir	Alternativ efter njur-tx, se nedan om dosering <sup>7</sup>	-	Alternativ efter njur-tx, se nedan om dosering <sup>8</sup>	-

<sup>1</sup> Överväg koncentrationsbestämning, fr a vid njursvikt, behandlingssvikt eller biverkningar.

<sup>2</sup> Halva dosen används på vissa centra vid lägre risk (njure, lever), se bakgrund organtransplanterade

<sup>3</sup> Se mer utförligt om barndosering ovan (sid 1-2).

<sup>4</sup> Vid pre-emptiv behandling av vuxna och barn: Foskarnet 60 mg/kg x 2 (12), Underhåll: 90 mg/kg x 1.

<sup>5</sup> Probenecid och extra hydrering måste alltid ges samtidigt med cidofovir.

<sup>6</sup> Godkänt I USA från 12 år (minst 35 kg): 400 mg x 2.

<sup>7</sup> Valaciklovir 2 g x 4 mest dokumenterat, men kan vara svårt tolerera denna dos. Valaciklovir 1 g x 3 gav jämförbara resultat i en studie(13) . Mindre effektivt än ganciklovir.

<sup>8</sup> Valaciklovir är godkänt från 12 år i Sverige, men kan övervägas från 3 mån ålder i dosen 20 mg/kg (upp

till 1000 mg) x 3. I en farmakokinetisk studie gavs valaciklovir 20 mg/kg x 3 till barn 3 månader-11 år vilket gav motsvarande AUC som valaciklovir 1000 mg x 3 givet till vuxna(14) . Den höga dosen valaciklovir 2 g x 4, som har studerats för vuxna (se ovan), har givits till barn > 13 år(15) och även till barn >8 år(16) men det kan vara svårt tolerera denna höga dos.

### Dosering kongenital och prematur

Preparat	Kongenital	Prematur < 32 v
Ganciklovir	5-6 mg/kg x 2	5-6 mg/kg x 2 (noggrann koncentrationsbestämning och monitorering)
Valganciklovir	16 mg/kg x 2 i 6 mån	16 mg/kg x 2 (noggrann koncentrationsbestämning och monitorering)

### Referenser:

1. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11).
2. ePed. Barnläkemedelsinstruktion Valganciklovir oralt 50 mg/ml: ePed; 2017 [Available from: [https://eped.se/backup/eped/3277\\_4.1.pdf](https://eped.se/backup/eped/3277_4.1.pdf).
3. Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Beranger A, Benaboud S, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3).
4. Gracia-Ahufinger I, Gutierrez-Aroca J, Cordero E, Vidal E, Cantisan S, del Castillo D, et al. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations. *Transplantation.* 2013;95(8):1015-20.
5. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(6):399-418.
6. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine.* 2017;377(25):2433-44.
7. European Medicines Agency. Prevmis: EPAR - Summary for the public. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevmis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevmis-epar-product-information_en.pdf); 2018.
8. Imlay HN, Kaul DR. Letermovir and Maribavir for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2021;73(1):156-60.
9. Perchetti GA, Biernacki MA, Xie H, Castor J, Joncas-Schronce L, Ueda Oshima M, et al. Cytomegalovirus breakthrough and resistance during letermovir prophylaxis. *Bone marrow transplantation.* 2023;58(4):430-6.
10. Royston L, Royston E, Masouridi-Levrat S, Chalandon Y, Van Delden C, Neofytos D. Predictors of breakthrough clinically significant cytomegalovirus infection during letermovir prophylaxis in high-risk hematopoietic cell transplant recipients. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(3):771-6.
11. European Medicines Agency. Livtenticity EPAR, updated 17/03/2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livtenticity>: European Medicines Agency; 2023.
12. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99(4):1159-64.
13. Sund F, Tufveson G, Dohler B, Opelz G, Eriksson BM. Clinical outcome with low-dose valacyclovir in high-risk renal transplant recipients: a 10-year experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European*

- Renal Association. 2013;28(3):758-65.
14. Kimberlin DW, Jacobs RF, Weller S, van der Walt JS, Heitman CK, Man CY, et al. Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valacyclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(2):221-8.
  15. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. The New England journal of medicine*. 1999;340(19):1462-70.
  16. Fila M, Dechartes A, Maisin A, Dossier C, Zhao W, Deschênes G, et al. Comparison between valganciclovir and aciclovir/valaciclovir for CMV prophylaxis in pediatric renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(3):453-9.

# Diagnostik vid CMV infektion

Kristina Nyström

## Tillgängliga tester

Infektion med cytomegalovirus (CMV) detekteras med PCR-baserade tester vilka mäter nivåer av virusets DNA i ett prov (1). Real-tids PCR är en metod där en fluorescerande probe tillåter kvantifiering av den mängd virus-DNA som finns i provet, och analys tiden är vanligtvis 6-8 timmar. Om provet är EDTA blod/plasma, likvor, bronk-lavage, fostervatten eller urin, där mängden prov som analyseras för CMV-DNA kan säkerställas, kan CMV kvantifieras i förhållande till provmängd. Det är dock viktigt att tolkning sätts i relation till patientens karaktär och symptomatologi. Vid provmaterial som benmärg, vävnad eller placenta ges ett ej kvantifierbart resultat, då mängden CMV ej kan sättas i förhållande till mängden prov. För akuta frågeställningar gällande detektion av CMV finns även snabb-PCR, där analysen av provet kan ta kortare tid, hela analysen, inklusive extraktion av provmaterialet, tar ca en timma. Vid monitorering är det en fördel om proverna för enskild patient analyseras på samma laboratorium, då resultat av kvantitativ PCR kan skilja sig något mellan laboratorier och även beroende på provmaterial (serum, plasma, helblod).

För detektion av antikroppsvaret efter en CMV-infektion används serologiska tester. Då mäts IgG- och IgM-antikroppar alternativt IgG + IgM mot CMV i serum. ELISA eller Chemiluminescence Immuno Assay (CLIA) som används låter serumprovet binda till CMV-antigen som finns i testet och där mängden antikropp som har bundit in mäts med hjälp av chemiluminescens. Bindningsstyrkan hos IgG antikroppar kan också mätas i aviditetstester. Efter en primär CMV infektion har IgG antikroppar lägre bindningsstyrka, och ökar över en period av 2-4 månader (2).

Analys av prover där det misstänks resistens mot läkemedel sker genom att sekvensera delar av CMV-DNA. Sekvensering av genen UL54 (DNA polymeraset) visar på förekomst av mutationer mot antivirala medel som hämmar CMVs DNA replikation. UL97 genen kodar för det enzym, kinas, som aktiverar gancyclovir genom fosforylering och mutationer i UL97 kan påverka dess aktivitet. CMV generna UL56, UL89 och UL91 är alla del av terminaskomplexet, där resistens mot terminashämmare (letermovir) kan uppstå (3). Sekvenseringen av ovanstående gener sker genom att amplifiera specifika regioner i generna med PCR för att sedan analysera

sekvensen, antingen via Sanger-sekvensering, eller next-generation sequencing (NGS). Med Sanger-sekvensering läses en DNA-sekvens för att få en sammanfattande bild över nukleotiderna som finns i ett specifikt område. Med NGS läses miljoner av sekvenser samtidigt och det är därmed möjligt att hitta mutationer som förekommer med en betydligt lägre frekvens. Analyserna utförs endast på det nationella referenslaboratoriet för herpesvirus på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

## Referenser

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
2. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(10):1377-84.
3. Chou S. Advances in the genotypic diagnosis of cytomegalovirus antiviral drug resistance. *Antiviral research*. 2020;176:104711.



# Kongenital CMV

Lars Navér, Karin Pettersson, Mona-Lisa Engman, Hanna Hobell

## Smitta från mor till barn

Symtombilden vid CMV-infektion hos gravida skiljer sig inte från den som ses hos i övrigt friska vuxna personer. CMV kan överföras till fostret/barnet transplacentärt, perinatalt eller postnatalt (exempelvis vid amning). Den kongenitala (intrauterint förvärvade) infektionen, som är betydligt ovanligare än peri/postnatal infektion, utgör dock det huvudsakliga kliniska problemet.

## Kongenital CMV infektion

Kongenital CMV-infektion är den vanligast förekommande kongenitala infektionen. Incidensen anges variera mellan 0,2-2 % runt om i världen och stiger med ökande seroprevalens hos kvinnor i fertil ålder. Årligen beräknas ungefär 1/500 barn, motsvarande cirka 200 barn, födas med kongenital CMV-infektion i Sverige. Primärinfektion under graviditeten förekommer i varierande frekvens. Sekundärinfektion (reaktivering eller -infektion) är sannolikt mycket vanligare, speciellt i populationer med låg hygienisk standard. Vid såväl primär- som sekundärinfektion hos en gravid kvinna kan CMV överföras till fostret transplacentärt. Störst risk för smittöverföring föreligger om den gravida kvinnan har en primärinfektion. Överföringsrisken anges då vara cirka 30–40 %. Vid sekundärinfektion är risken betydligt mindre, cirka 1–3 %, sannolikt till följd av moderns befintliga immunsvår från tidigare CMV-infektion. Risken för smittoöverföring finns under hela graviditeten. Risken för allvarliga skador är störst under första trimestern, men svårighetsgraden av CMV-infektionen hos barnet kan inte helt relateras till tidpunkten för smittöverföringen.

Endast en mindre del (10-15%) av barn som föds med kongenital CMV-infektion är symptomatiska vid födseln. Sjukdomsbilden liknar den man ser vid andra kongenitala infektioner och kan omfatta symtom och tecken från många organ, exempelvis CNS (mikrocefali, kramper), lever (ikterus, hepatomegali), mjälte (splenomegali) och blodbildande organ (anemi, neutropeni, trombocytopeni). Även tillväxthämning ses. Graden av sjukdom varierar från obetydlig och svårupptäckt till fulminant sepsisliknande. Mortaliteten hos barn med symptom i neonatalperioden anges till 5-10%.

Hos cirka 10-15% av barn med kongenital CMV-infektion ses bestående funktionsnedsättningar. Risken att drabbas är tydligt högre hos de barn som uppvisar symptom neonatalt, men är

inte obetydlig hos neonatalt asymtomatiska barn. De bestående funktionsnedsättningar som ses inkluderar hörselnedsättning, balansstörning, synnedsättning, cerebral pares, intellektuell funktionsnedsättning, autism och epilepsi. Kongenitala CMV-infektioner är den enskilt främsta orsaken till icke-genetisk medfödd sensorineural hörselnedsättning. Hos barn som har en medfödd hörselskada eller utvecklar en i övrigt oförklarad hörselskada rekommenderas att eventuell CMV-genes utreds.

## Prevention mot CMV-infektion hos den gravida kvinnan

För gravida kvinnor, ska vikten av god handhygien och undvikande av munkontakt med saliv från små barn framhållas. Serologisk undersökning eller omplacering på arbetsplatsen av smittskyddsskäl är inte befogad.

## Profylax mot fosterinfektion och fosterskada

Det finns små studier som talar för att höga doser (8 g dagl) valaciklovir eller CMV hyperimmunoglobulin kan minska risk för överföring/skada hos barnet om det ges i tidig graviditet. Det finns dock också en randomiserad studie som inte kunde påvisa någon positiv effekt av CMV hyperimmunoglobulin. Ytterligare studier är nödvändiga, både avseende valaciklovir och hyperimmunoglobulin, och behandling rekommenderas inte.

## Profylax vid SCID upptäckt i spädbarnsscreening

Barn som upptäcks i spädbarnsscreening med Severe Combined Immunodeficiency (SCID) ska skyddas från smitta med CMV genom att amningen avbryts och utredning för kongenital CMV-infektion görs.

## Postnatal förvärvad CMV-infektion

Den vanligaste smittvägen för postnatal CMV-infektion är via bröstmjolk, vilket visar sig genom att andelen seropositiva barn ökar från ca 0,2 % vid födelsen till 40 % vid ett års ålder. Mer än 80 % av seropositiva kvinnor utsöndrar virus i bröstmjölken, men inte kontinuerligt. Pastörisering avdödar virus men det saknas evidens för att all mjolk till extremt underburna barn bör pastöriseras, och inte som idag enbart donerad bröstmjolk från bröstmjölksbank. Nedfrysning av bröstmjolk påverkar inte smittrisen. Fördelarna med moderns egen opastöriserade bröstmjolk bedöms överväga framför risken för postnatal

förvärvad CMV-infektion, även hos barn födda före gestationsvecka 28, varför inga restriktioner mot amning eller användning av färsk bröstmjölks finns.

Postnatalt förvärvad CMV-infektion leder sällan till symtomatisk sjukdom hos måttligt prematurfödda och fullgångna barn. Hos mycket underburna barn (gestationsålder <32 veckor) och mycket låg födelsevikt (<1500 g) förekommer dock symtomatisk infektion med manifestationer som hepatit, pneumonit, colit, trombocytopeni och neutropeni samt mer sällan en allvarligare sepsislik sjukdomsbild. Dödsfall är mycket ovanligt. Förekomst av meningit eller encefalit har inte påvisats. Symtomatisk infektion och allvarlig sepsislikande sjukdom har i olika studier beskrivits förekomma i mycket varierande grad (0-34 % respektive 0-14 %). Sambandet är inte verifierat men hypotetiskt kan maternellt överförda IgG-antikroppar vara bidragande orsak till att barn med en gestationsålder >29 veckor sällan drabbas av symtomatisk sjukdom medan mer underburna barn löper större risk.

Även om en del barn kan vara svårt sjuka med uttalade symtom är risken för långtidseffekter förknippade med postnatalt förvärvad CMV inte klarlagd. Det finns ett fåtal publicerade studier av långsiktigt utfall hos prematurfödda barn med CMV förvärvad under neonatalperioden och resultaten är motstridiga beträffande risken för framtida påverkad neurologisk utveckling och/eller sensorineural hörselnedsättning. En studie publicerad 2021 fann högre dödlighet hos cholestatiske prematurfödda barn om de samtidigt var CMV-positiva jämfört med CMV-negativa.

### Diagnostik vid graviditet och kongenital CMV

Prenatal (fetal) CMV-diagnostik kan utföras på placenta/amnionvätska med PCR-teknik. Sådan provtagning kan diskuteras om modern har en säkerställd primär CMV-infektion. Ultraljud är inte en tillförlitlig metod för att upptäcka eller diagnostisera kongenital CMV-infektion, men vid vissa ultraljudsfynd bör utredning för CMV-infektion övervägas: intrakraniell ventrikulomegali och andra CNS-förändringar, ascites, pleuravätska samt uttalad intrauterin tillväxthämning.

Primär CMV-infektion hos modern diagnostiseras genom påvisande av serokonversion mellan två provtagningstillfällen. I praktiken jämförs antikropps nivåer i akut- och konvalescentprov, alternativt i prov som tagits i tidig graviditet ("rubellaprov") och nytaget prov. Test avseende IgG-antikroppars aviditet har rapporterats vara

ett värdefullt komplement, men utförs för närvarande endast på vissa viruslaboratorier. Vid kliniska eller serologiska tecken på aktuell primär infektion kan PCR på akutserum konfirmera den serologiska diagnosen. Reaktiverad infektion hos modern är svår att diagnostisera. Kontakt med viruslaboratorium rekommenderas eftersom strikta riktlinjer för diagnostik inte kan ges.

Vid diagnostik i nyföddhetsperioden rekommenderas i första hand PCR-analys på urin. Påvisande av CMV DNA i urin hos barnet inom två veckor från förlösning bekräftar en kongenital infektion. Därefter kan påvisning av CMV DNA i urin inte särskilja en kongenital från en postnatal infektion. Negativ PCR-test i urin före 2 veckors ålder utesluter kongenital infektion. Upp till ett års ålder betyder ett negativt urinprov att kongenital infektion är osannolik, medan ett positivt urinprov föranleder PCR-analys från PKU-prov för att bekräfta CMV-infektion. Efter ett års ålder kan negativ CMV-IgG i blod utesluta kongenital infektion, men ett positivt svar föranleder analys av PKU-prov. Skriftligt tillstånd från vårdnadshavarna fordras för analys av PKU-prov. Provtagning är indicerad vid kliniska symptom och tecken på kongenital CMV-infektion (se faktaruta) alternativt vid maternell infektion under graviditeten, oavsett amnion-PCR svar.

**Faktaruta 1.** Samtidig förekomst av flera av följande symtom/fynd vid kongenital infektion kan vara indikation för provtagning

#### Statusfynd

- Hepatosplenomegali
- Petekier/purpura/blueberry muffin rash
- Prolongerad ikterus

#### Fynd vid ögonundersökning

- Chorioretinit
- Retinal blödning
- Optikusatrofi

#### Neurologiska avvikelser

- Mikrocefali
- Hörselnedsättning
- Kramper utan annan förklaring

#### Biokemiska avvikelser

- Trombocytopeni
- Konjugerad hyperbilirubinemi
- Transaminasstegring
- *Kan övervägas vid:* Anemi eller leukopeni

#### Neuroradiologiska avvikelser

- Förkalkningar
- Ventrikulomegali
- *Kan övervägas vid:* Cystor, vit substansförändring, kortikal atrofi. Migrationsstörningar eller cerebellär hypoplasi

Vid bekräftad kongenital CMV-infektion rekommenderas vidare utredning med ultraljud alternativt MRT hjärna, blodprov (blodstatus inklusive differentialräkning, transaminaser, bilirubin, kreatinin/cystatin C inför eventuell behandling), hörselundersökning, synundersökning. Eftersom hörselnedsättning kan debutera senare under barndomen behövs upprepade hörselundersökningar vid konstaterad kongenital CMV-infektion.

### Behandling av kongenital infektion

Behandling under graviditeten av misstänkt eller fastställd fosterinfektion rekommenderas i nuläget inte. Postnatal behandling rekommenderas till barn med CNS-sjukdom (mikrocefali, förkalkningar, chorioretinit, vit substansförändring eller annan MR-avvikelse förenlig med kongenital CMV) eller annan allvarlig manifestation (livshotande sjukdom eller singel/multiorgan-svikt) (evidensgrad 2b, rekommendationsgrad B). Det finns inte konsensus att rekommendera behandling till barn med hörselnedsättning eller chorioretinit som enda symptom. Det finns inte heller stöd för att behandla barn med asymtomatisk CMV-infektion.

Rekommenderad behandlingsstrategi är per oralt valgancyclovir 16 mg/kg x 2 i sex månader med start under barnets första levnadsmånad (ordinationsstöd finns på ePed.se). Intravenöst ganciklovir kan användas om barnet inte kan ta läkemedel per os eller har problem att absorbera via tarmen. En känd biverkan är neutropeni. Monitorering bör göras i form av blodstatus, transaminaser, kreatinin och elektrolyter 1 gång/vecka de första 4 veckorna, därefter 1 gång/månad. Vid neutropeni  $<0,5 \times 10^9/l$  rekommenderas halverad dos. Behandlingen är ej studerad för barn födda  $<32$  gestationsveckor. Långtidseffekterna är inte kända. (Evidensgrad 2b, rekommendationsgrad B)

### Behandling av prematura barn med postnalt förvärd CMV-infektion

Behandling av postnatal CMV-infektion syftar till att minska symptomens svårighetsgrad och sjukdomens varaktighet. Det finns i nuläget ingen indikation för antiviral långtidsbehandling i syfte att reducera potentiella framtida skador av postnalt förvärd CMV.

*Behandling kan övervägas till:*

- Underburna barn ( $< 32$  gestationsveckor) som har fastställd svår postnalt förvärd CMV-sjukdom. Fall bör diskuteras med en specialist på neonatala och pediatrika infektioner.
- Allvarlig organsjukdom inklusive hepatit, benmärgssuppression (anemi, neutropeni, trombocytopeni), allvarliga

tarmmanifestationer, pneumonit eller eventuellt förvärd BPD.

- Sepsisliknande sjukdomsbild. (Evidensgrad 2c, rekommendationsgrad B)

Behandlingens syfte är att dämpa virusmängden och därmed symtomen och ges med iv ganciklovir alternativt oralt valganciklovir (se doseringsschema). Behandlingstidens bör i första skedet pågå i 2 veckor och förlängas vid behov (Evidensgrad 4, rekommendationsgrad C).

### Dosering kongenital och prematur

Preparat	Kongenital	Prematur $< 32$ v
Ganciklovir	5-6 mg/kg x 2	
Valganciklovir	16 mg/kg x 2 i 6 mån	

### Referenser

1. Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;3:334-339.
2. Osterholm EA, Schleiss MR. Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences? Rev Med Virol 2020;6:1-11.
3. Kimberlin DW, Jester PM, Sánches PJ, et al. National institute of allergy and infectious diseases collaborative antiviral study group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015;372:933-43.
4. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus. A European expert consensus statement on diagnosis and management. The Pediatric Infectious Disease Journal 2017;36:1205-1213.
5. Ross SA, Kimberlin DW. Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Research 2021;191:105083
6. Teng J, Elwin A, Omarsdottir S, et al. High Rate of Cytomegalovirus Detection in Cholestatic Preterm Infants. Frontiers in Pediatrics. 2021;9:754941
7. Luck, SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:1205-1213.

## CMV hos organtransplanterade

Vanda Friman, Gisela Otto, Jesper Magnusson, Björn Fischler, Lisa Swartling

### Förekomst och riskfaktorer

CMV är en av de vanligaste opportunistiska infektionerna hos organtransplanterade patienter. Under pre-profylax eran insjuknade ca 8% av njur-, 30% av lever-, 25% av hjärt- och 40% av lungtransplanterade patienter i symptomatisk CMV infektion (1).

Risken för CMV sjukdom är högst hos CMV-seronegativa recipienter (CMV R-) som får organ från CMV-seropositiva donatorer (CMV D+), d.v.s ett organ med latent CMV infektion, en s.k. CMV-mismatch (D+/R-) (2). Utan antiviral profylax eller preemtiv strategi är incidensen av symptomgivande infektion mycket hög. Recipienter som är seropositiva, dvs. har latent CMV (R+) har medelhög risk att reaktivera CMV och få CMV sjukdom. Risken att få CMV sjukdom är också beroende på vilket organ som transplanterats, med den högsta risken för lung- och tarmtransplanterade patienter. Hög immunosuppression, t.ex. behandling med antitymocytt globulin (ATG) eller höga kortisondoser som ges vid organ-rejektion ökar också risken för CMV sjukdom.

### Kliniska symtom

#### Faktaruta 1. Definitioner

- **CMV-infektion:** bevis på CMV replikation i blod, annan kroppsvätska, eller vävnad, oavsett symtom (3)
- **CMV-sjukdom:** CMV-infektion med kliniska manifestationer. Kan yttra sig som CMV-syndrom (feber, leukopeni och/eller trombocytopeni) eller organinvasiv sjukdom (3)

Man skiljer på CMV-infektion som betyder att CMV detekteras, och CMV-sjukdom, där även symtom/kliniska manifestationer föreligger. Se faktaruta 1. Symtom på CMV varierar från låggradig feber, muskelvärk, ledvärk, s.k. CMV syndrom, vilket är den vanligaste manifestationen, till allvarlig organsjukdom som gastro-intestinala ulcerationer, pneumoni, hepatit, nefrit, encefalit, myocardit och retinit. Biokemiskt ses leukopeni, trombocytopeni och transaminasetgring. Med dagens profylaxregimer är organinvasiv sjukdom ovanligt, men om det förekommer ses framförallt gastrointestinal sjukdom. Hos lungtransplanterade bör man vara observant på risken för pneumoni. Förloppet vid CMV pneumoni kan variera från måttliga luftvägs-symtom till snabbt progredierande respiratorisk

insufficiens. Röntgenbilden är initialt ofta okarakteristisk och varierar från lokaliserade infiltrat till uttalade interstitiella förändringar s.k. vita lungor. Vid CMV gastroenterit kan man finna ulcerationer i hela magtarmkanalen med varierande symtombild med buksmärtor, diarré, melena och kräkningar. CMV har också en benägenhet att ge sjukdom i det transplanterade organet, t. ex nefrit, pneumonit och myokardit. Rejektion är dock en viktig differentialdiagnos till CMV i dessa fall, och fastställande av diagnos är avgörande inte minst för hanteringen av patientens immunosuppression, då det krävs motsatt strategi beroende på om det är rejektion eller infektion. Vid lungtransplantation kan tillstånden uppträda parallellt vilket i dessa fall kräver individualiserade behandlingsstrategier

CMV-retinit är ett ovanligt men potentiellt synhotande tillstånd. CMV orsakar en härdformig, inflammatorisk sjukdom i näthinnan med atrofi utan smärta eller tecken till vitrit. Retiniten börjar oftast perifert och sprider sig centralt och ger synfältspåverkan/bortfall som utan behandling blir irreversibla. CMV-retinit kan förekomma tillsammans med viremi och andra organmanifestation, eller som enda manifestation, vilket verkar vara vanligare senare efter transplantationen (4).

Utän antiviral profylax debuterar CMV sjukdom inom de första 3-6 månaderna (s.k. early onset). Om profylax ges finns risk för primär infektion (D+/R-) eller reaktivering (R+) närmaste 3 – 6 månaderna efter utsättning av profylaxen (post-profylax-delayed onset). Även s.k. "late onset" förekommer där man kan se t. ex CMV enterokolit och retinit enstaka - flertal år efter transplantationen (5).

Förutom direkta effekter har CMV via immunmodulering också indirekta effekter hos transplanterade patienter, vilket medför en ökad risk för andra infektioner som bakteriemi, invasiva svampinfektioner och EBV-associerad post transplant lymphoproliferative disease (PTLD).

CMV kan också vara associerad med akut och kronisk organrejektion, såsom kronisk allograft nefropati hos njurtransplanterade och coronar vaskulopati hos hjärttransplanterade (6). CMV-pneumoni är associerat med kronisk avstötning efter lungtransplantation (7) även om det är omdiskuterat om detta även gäller efter pneumoni som svarat på behandling (8). Därtill finns viss evidens att CMV-viremi med mer än 10.000 kopior/ml, också kan vara associerat med kronisk avstötning efter lungtransplantation (9).

**Tabell 1. Kliniska manifestationer och diagnostik av CMV hos immunsupprimerade patienter**

Organ/manifestation	Klinik	Diagnostik	Kommentar
CMV-syndrom	Feber, leukopeni, trombocytopeni, transaminasstegring	CMV-DNA i blod	
Gastrit/esofagit	Kräkning, bukretrosternala smärtor	Gastroskopi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	
Enterokolit	Diarre, buksmärtor	Koloskopi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	
Hepatit	Leverpåverkan	Leverbiopsi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Viktigt utesluta andra virus som orsak
Pneumoni	Hosta, feber, respiratorisk svikt.	Spridda till utbredda lunginfiltrat. CMV-DNA kvant i BAL <sup>2</sup>	Högt neg prediktivt värde av negativt CMV-DNA i BAL.
Nefrit	Kreatininstegring	Njurbiopsi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Ovanligt
Myocardit	Hjärtsvikt, bröstsmärta	Biopsi med immunhistokemi <sup>1</sup>	Ovanligt
Retinit	Synnedstättning	Ögonbottenundersökning, PCR på glaskropp	Ovanligt
Encefalit	CNS-påverkan, huvudvärk	Cellstegring och CMV-DNA likvor	Ovanligt. Obs att stickblödning kan ge falskt pos fynd av CMV i likvor (om samtidig viremi)

<sup>1</sup> CMV DNA ska ej tas på biopsi då det är svårtolkat.

<sup>2</sup> Det finns en del data om CMV-DNA i BAL hos lungtransplanterade patienter, se nedan om diagnostik. Hos övriga organtransplanterade patienter saknas kunskap om betydelsen av CMV-DNA i BAL.

### Diagnostik och monitorering hos organtransplanterade patienter

Det är viktigt att monitorera förekomst av CMV i blod hos organtransplanterade, både direkt postoperativt om ej profylax ges och efter avslutad behandling. Monitorering av CMV efter transplantation görs med kvantitativt CMV-DNA i blod. Kontroll av CMV-antikroppar har ingen plats i monitoreringen. Detektion av ökande mängd CMV-DNA i blod kan vara en signal att initiera pre-emptiv behandling av CMV.

Det föreligger olika risk för CMV-reakivering/primärinfektion beroende på transplanterat organ varför provtagningsstart

och intervall samt längd på monitorering kan variera. De organ som löper högst risk är thoraxorgan och tarmtransplantat och för dessa patienter bör PCR nivåer följas under profylax samt de första 3-6 månaderna efter avslutad profylax. Risken för utveckling av CMV sjukdom kvarstår hos alla patienter efter avslutad profylax och risken är störst vid D+/R-.

### Diagnostik av CMV-sjukdom

Se sammanfattning av diagnostik i tabell 1. Diagnostik av CMV syndrom baseras på detektion av CMV-DNA i blod tillsammans med kliniska fynd (feber, leukopeni och ev trombocytopeni).

Vid organ-invasiv CMV-sjukdom ställs diagnosen utifrån symptom eller undersökningsfynd samt detektion av virus i material från relevant organ. Virusförekomst påvisas med histopatologi och immunhistokemi från biopsimaterial. Enbart påvisande av DNA i biopsimaterial är inte tillfylligt för att ställa diagnos CMV sjukdom. Detektion av CMV-DNA i blod kan stödja organinvasiv CMV, men vid lokal reaktivering kan CMV-DNA i blod i enstaka fall vara negativt. CMV-DNA i cerebrospinalvätska, speciellt i avsaknad av stickblödning, och hos patienter med CNS symptom skall inge misstanke på CMV encefalit. Retinit diagnostiseras genom påvisande av typiska förändringar i ögonbotten. Om undersökningen är inkonklusiv kan detektion av CMV-DNA i glaskropp stärka diagnosen.

**CMV-DNA i BAL:** CMV-DNA detekterad i BAL vätska hos lungtransplanterade representerar en lokal replikation i nedre luftvägar(10). Vid luftvägssymptom och klinisk misstanke kan CMV-DNA i BAL ha högre sensitivitet än CMV-DNA i plasma hos denna patientgrupp (11). 10 000 kopior/ml är ett riktvärde för klinisk signifikans vid detektion i BAL hos lungtransplanterade och vid detektion av CMV-DNA i en mängd ovanför

detta med luftvägssymptom kan CMV pneumoni övervägas, även vid negativ test i blod. För övriga organtransplanterade är betydelsen av påvisat CMV-DNA i BAL oklar.

### Profylax mot CMV för organtransplanterade patienter

Primärprofylax ges efter organtransplantation beroende på organ samt donators och recipients CMV-status (rekommendationsgrad A). Vid D+/R-, dvs mismatch och med risk att primärinfektion med CMV sker via det nya organet är det viktigt att komma igång tidigt med profylax, särskilt vid hög risk såsom efter lung- och tarmtransplantation, då profylax helst bör starta inom första dagarna. Vid transplantation av organ med lägre risk bör profylax starta inom första veckan. Vid R+, dvs risk för reaktivering av ett egen latent CMV, rekommenderas också att profylax startas inom en vecka. Profylaxtidens längd är beroende av typ av organ och grad av immunsuppression hos patienten. I första hand rekommenderas peroral valganciclovir som profylax (900 mg x 1 till vuxna och 16-20 mg/kg x 1 till barn, se vidare om barndosering i läkemedelsavsnittet) (rekommendationsgrad A).

**Tabell 2. Rekommenderad CMV-profylax vid organ-transplantation**

Organ	CMV antikroppsstatus	Risk-nivå	Profylax <sup>1, 2</sup>
Alla	D-/R-	låg	Ej CMV-profylax <sup>3</sup>
Njure	D+/R-	hög	6 mån
	R+	medel	3 mån
Pankreas	D+/R-	hög	3-6 mån
	R+	medel	3 mån
Lever	D+/R-	hög	3-6 mån
	R+	medel	3 mån
Hjärta	D+/R-	hög	3-6 mån
	R+	medel	3 mån
Lunga	D+/R-	hög	12 mån
	R+	hög	6 mån
Visceral <sup>4</sup> (tarm)	D+/R-	hög	6-12 mån
	R+	hög	3-6 mån

D, donator; R, recipient; +, CMV IgG positiv; -, CMV IgG negativ

<sup>1</sup> Monitorering av CMV-DNA i blod och preemtiv terapi är ett alternativ till seropositiva recipienter (R+) av njure, lever eller hjärta, men inte för recipienter av lunga eller tarm som har hög risk för CMV-sjukdom.

<sup>2</sup> Efter avslutad profylax bör monitorering övervägas, framförallt hos patienter med hög risk för CMV-sjukdom.

<sup>3</sup> Profylax med acyklovir/valacyklovir mot andra herpesvirus rekommenderas.

<sup>4</sup> Första 7-14 dagarna efter transplantation rekommenderas i.v. ganciclovir till alla. Upptag från tarmen kan vara dåligt.

Vissa centra använder lågdos valganciklovir (450 mg x 1) till vuxna njur- och levertransplanterade samt till R+ hjärtransplanterade. Lågdos valganciklovir har studerats retrospektivt, framför allt hos njurtransplanterade patienter, med jämförbar effekt (12, 13, 14). Lågdosprofylax hos D+/R- patienter kan dock vara förknippat med fler genombrott och eventuellt med ökad risk för resistensutveckling (15). För vuxna njurtransplanterade kan även valaciclovir vara ett alternativ i fall där valganciklovir inte tolereras. Den antivirala effekten mot CMV är dock svagare jämfört med ganciklovir. Högdos valaciclovir (2 g x 4) är mest studerat, men användningen av högdos kan begränsas av njur- och neurotoxicitet. Likvärdig effekt av valaciclovir i dosen 1 g x 3 till njurtransplanterade patienter har rapporterats (16).

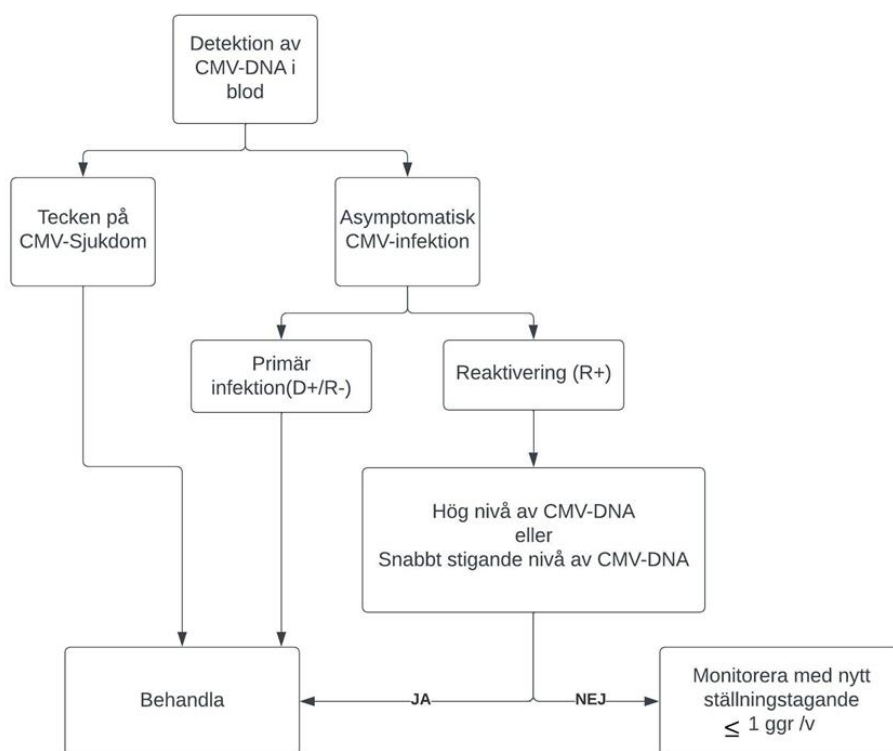
Det har kommit enstaka studier som talar för att letermovir har profylaxeffekt i nivå med valganciclovir även vid organtransplantation (njurtransplantationer). Minskad risk benmärgspåverkan och njurpåverkan förväntas. Fortfarande enbart godkänt för profylax vid stamcellstransplantation. Enbart effekt på CMV varför behov av herpesprofylax måste värderas.

För patienter med medelhög risk för CMV-sjukdom är monitorering och pre-emptiv behandling ett alternativ till profylax, förutsatt att det finns en säker och välfungerande rutin för tät provtagning samt hantering av provsvar.

### Behandling av CMV hos organtransplanterade patienter

Se alltid över möjligheten att minska patientens immunsuppression. Detta är särskilt viktigt vid svår CMV-sjukdom och vid resistensproblematik. CMV-sjukdom (symtomatisk infektion) ska alltid behandlas (rekommendationsgrad A). Hos asymtomatiska patienter måste fynd av CMV-DNA i blod relateras till risk för utveckling av CMV-sjukdom hos den enskilda patienten, såsom tid efter transplantation, grad av immunsuppression, eventuell rejektionsbehandling, och om det rör sig om primär infektion eller reaktivering. Förekomst av CMV-DNA i blod hos patient med D+/R- ska tolkas som primärinfektion, och ska normalt sett alltid behandlas (rekommendationsgrad B). Förekomst av CMV-DNA i blod hos individer som är CMV IgG positiva (R+) innebär en reaktivering. Huruvida reaktivering leder till initiering av behandling eller om fortsatt tät monitorering är tillfyllest avgörs av mängden virus, replikationsdynamiken och graden av immunsuppression. Det finns inte fastslaget vilken nivå av CMV-DNA i blod som ska föranleda behandling. Risken för CMV-sjukdom kan också vara mer kopplad till hur snabbt CMV-DNA stiger än den absoluta nivån av CMV-DNA (17). Se flödesschema för förslag till bedömning av CMV-DNA i blod, figur 1.

**Figur 1. Flödesschema för handläggning av positivt CMV-DNA i blod**



I några studier, inkluderande mest CMV IgG positiva njur-och lever-tx patienter, har 2500-4000 IU/mL plasma använts som en tröskel-nivå för att inleda behandling (18).

För detaljer om olika läkemedel mot CMV, se dokumenten Behandlingsrekommendation samt Läkemedelsbehandling av CMV. Förstahandspreparat för behandling är iv ganciklovir alternativt p.o. valganciklovir. Vid behandling av symptomfri CMV-reakivering (preemptiv behandling) och vid CMV-sjukdom av syndromtyp ges behandling i minst 2 veckor, eventuellt följt av sekundärprofylax. Vid CMV-sjukdom med organmanifestation ges behandling i minst 3 veckor, ofta längre om ej snabb regress av virus och organpåverkan, eventuellt följt av sekundärprofylax.

Under den antivirala behandlingen ska regress av symptom, laboratoriefynd samt av CMV-DNA i blod ske. Ofta ses en initial, övergående ökning av CMV-DNA i blod men denna ska minska successivt och CMV-DNA ska helst vara odetektbart vid behandlingens slut. Observera att det kan ta upp till 2 veckor innan CMV-DNA i blod minskar trots adekvat behandling.

Vid tveksam behandlingseffekt är det viktigt att utvärdera följsamhet till behandlingen, dosering och risken för resistensutveckling. Vid uteblivet behandlingsvar eller relaps under pågående behandling bör resistensbestämning och koncentrationsbestämning göras.

Vid ganciklovir-resistent och refraktär CMV är både foscarnet och maribavir möjliga alternativ. Maribavir är dock ( juni 2023) inte godkänt av TLV för att ingå i läkemedelsförmånen. I sista hand ges cidofovir. Val av andrahandspreparat får göras individuellt beroende på bland annat biverkningsprofil. Maribavir är mindre nefrotoxiskt än foscarnet och cidofovir, och orsakar mindre neutropeni än ganciklovir. Dock interagerar maribavir med flera immunsuppressiva läkemedel, inklusive takrolimus, vilket kan kräva dosanpassning av dessa läkemedel (19). Mutationer i UL97 genen kan ge resistens även mot maribavir men mutationer som orsakar maribavirresistens skiljer sig oftast från mutationer som ger ganciklovirresistens. Vid UL97 ganciklovirresistens bör man ha kännedom om den aktuella mutationen.

Vid enbart låggradig UL97mutation, och lindriga symptom, kan dosökning av ganciklovir ibland övervägas, upp till dubbel dos (20).

Vid UL54-mutation finns det risk för korsresistens mellan ganciklovir, foscarnet och cidofovir.

Vid benmärgspåverkan med leukopeni eller pancytopeni ska doser av de antivirala preparaten normalt sett inte minskas. Överväg där- emot koncentrationsbestämning av ganciklovir samt justering av immunsuppressionen (fr a

minskning av MMF). Man kan utöver detta pröva behandling med G-CSF eller överväga byte till foscarnet eller maribavir.

Tillägg av IVIG har ibland övervägts vid livshotande sjukdom, svår pneumonit, resistent virus eller hypogammaglobulinemi men dåligt underbyggt och evidens saknas.

Behandling med CMV-specifika T celler är inte lika bra utvärderat som hos stamcellstransplanterade patienter men kan övervägas till organtransplanterade där ingen antiviralbehandling är effektiv (21).

Ställningstagande till sekundärprofylax görs individuellt och baseras på immunsuppressiv status, eventuell rejektionsbehandling, transplanterat organ samt CMV-infektionens allvarlighetsgrad. Vid hög risk rekommenderas sekundärprofylax i 1 – 3 månader efter avslutad behandling.

Efter avslutad profylax bör monitorering alltid övervägas första 3 mån, och vid hög risk för CMV-sjukdom, , såsom lung-, hjärt- och tarmtransplantation samt tung rejektionsbehandling, bör monitorering i minst 6 månader övervägas.

## Referenser

1. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH, Ho M, Pescovitz M, Martin M, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1996;61:1279-89.
2. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:1-23.
3. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 87-91.
4. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayari S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008;10:13-8.
5. Razonable RR, Blumber EA. It's not too late: a proposal to standardize the terminology of "late-onset" cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:779-84.
6. Johansson I, Andersson R, Friman V, Selimovic N, Hanzen L, Nasic S, et al. Cytomegalovirus infection and disease reduce 10-year cardiac allograft vasculopathy-free survival in heart transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2015;15:582.
7. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, Howell D, Willner DA, Palmer SM.



- Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(12):1391-6.
8. Tamm M, Aboyou CL, Chhajed PN, Rainer S, Malouf MA, Glanville AR. Treated cytomegalovirus pneumonia is not associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1120-3.
  9. Bennett D, Bergantini L, Ferrara P, Cusi MG, Scolletta S, Montagnani F, et al. Cytomegalovirus Infection Is Associated with Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Lung* 2022;200(4):513-22.
  10. Kerschner H, Jaksch P, Zwegyck B, Puchhammer-Stockl E. Detection of human cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipients reflects local virus replication and not contamination from the throat. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4273-4.
  11. Lodding IP, Schultz HH, Jensen JU, Kirkby N, Perch M, Andersen C, et al. Cytomegalovirus Viral Load in Bronchoalveolar Lavage to Diagnose Lung Transplant Associated CMV Pneumonia. *Transplantation* 2018;102(2):326-32.
  12. Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, Lor K, McDevitt-Potter L, Mohammed A, et al. Evaluation of Low-versus High-dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in High-risk Renal transplant Recipients. *Transplantation* 2015;99:1499-505.
  13. Yiyun S, Lerner AH, Rogers R, Vieira K, Mehri B, Mecadon K, et al. Low-Dose Valganciclovir Prophylaxis Is Safe and Cost-Saving in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant* 2021;31:368-76.
  14. Eriksson M, Jokinen JJ, Söderlund S, Hämmäinen P, Lommi J, Lemström K. Low-dose valganciclovir prophylaxis is efficacious and safe in cytomegalovirus seropositive heart transplant recipients with anti-thymocyte globulin. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12868.
  15. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2015;17:163-73.
  16. Sund F, Tufveson G, Döhler B, Opelz G, Eriksson B-M. Clinical outcome with low-dose valganciclovir in high-risk renal transplant recipients: a 10-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:758-65.
  17. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000;355:2032-6.
  18. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102:900-31.
  19. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2022;75:690-701.
  20. Gracia-Ahufinger I, Gutierrez-Aroca J, Cordero E, Vidal E, Cantisan S, del Castillo D, et al. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing-mutations. *Transplantation* 2013;95:1015-20.
  21. Garcia-Rios E, Nuevalos M, Mancebo FJ, Perez-Romero P. Is It Feasible to Use CMV-Specific T-Cells Adoptive Transfer as Treatment Against Infection in SOT Recipients? *Front Immunol* 2021;12:657144.

# CMV efter allogen och autolog stamcellstransplantation och hos patienter med hematologisk malignitet

Per Ljungman, Karin Mellgren

Patienter efter allogen stamcellstransplantation (HCT) har en hög risk för att utveckla behandlingskrävande CMV infektion. Den viktigaste riskfaktorn är patienten serostatus där patienter som är seropositiva har en högre transplantationsrelaterad dödlighet och sämre överlevnad än de som är seronegativa<sup>1,2</sup>. Andelen CMV seropositiva patienter som utvecklar CMV reaktivering är ca 65% om inte antiviral profylax ges. Även stamcellsdonatorns serostatus är av betydelse. Hos patienter som är CMV seropositiva innebär användning av en seronegativ donator en ökad risk för CMV reaktivering, upprepade reaktiveringar samt en ökad risk för CMV sjukdom<sup>3,4</sup>. Vissa studier har också visat att denna kombination har en sämre total överlevnad. CMV seronegativa patienter som får stamceller från en CMV seropositiv donator har ca 25% risk att utveckla CMV infektion överförd från donatorn<sup>5</sup>. Patienter som är seronegativa med en seronegativ donator har idag en mycket låg risk

för CMV infektion (< 5%) eftersom idag alla blodprodukter betraktas som "CMV säkra" genom leukocytfiltrering. Andra riskfaktorer för CMV reaktivering är CMV infektion kort tid innan HCT, användning av anti-T-cellsantikroppar i förbehandlingen, T cellsrening *in vitro*, *graft-versus-host disease* (GVHD) samt HLA-matchningsgrad mellan donator och recipient.

CMV sjukdom är idag relativt sällsynt efter allogen HCT med en frekvens av 2 – 5% de första 100 dagarna efter transplantationen även om inte effektiv antiviral profylax ges<sup>6,7</sup>. Den rapporterade risken första året är ca 10% i ett stort retrospektivt material<sup>8</sup>. Den vanligaste lokaliseringen av CMV sjukdom är i gastrointestinkanalen, speciellt vid samtidig förekomst av tarm GVHD. CMV pneumoni är idag sällsynt men har fortfarande en hög mortalitet<sup>9</sup>. Andra former av CMV sjukdom såsom retinit eller encefalit är idag mycket ovanliga.

**Tabell 1. Kliniska manifestationer och diagnostik av CMV hos transplanterade patienter**

Organ/manifestation	Klinik	Diagnos	Kommentar
CMV-syndrom	Feber, leukopeni, trombocytopeni, transaminasstegring	CMV-DNA i blod	Finns många differentialdiagnoser fr a vid allogen stamcellstransplantation
Gastrit/esofagit	Kräkning, bukretrosternala smärtor	Gastroskopi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	
Enterokolit	Diarre, buksmärter	Koloskopi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Förekommer ofta samtidigt som tarm GVHD.
Hepatit	Leverpåverkan	Leverbiopsi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Viktigt utesluta andra virus som orsak
Pneumoni	Hosta, feber, respiratorisk svikt.	Spridda till utbredda lunginfiltrat. CMV-DNA kvant i BAL <sup>2</sup>	Högt neg prediktivt värde av negativt CMV-DNA i BAL. Viktigt utesluta andra agens
Nefrit	Kreatinin-stegring	Njurbiopsi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Mycket sällsynt efter stamcellstransplantation
Myocardit	Hjärtsvikt, bröstsmärta	Biopsi med immunhistokemi <sup>1</sup>	Mycket sällsynt efter stamcellstransplantation
Retinit	Synnedstättning	Ögonbottenundersökning, PCR på glaskropp	

<sup>1</sup> CMV DNA ska ej tas på biopsi då det är svårtolkat.

<sup>2</sup> Se avsnitt nedan angående CMV DNA i BAL

Patienter som genomgår autolog HCT har en relativt låg risk för CMV reaktivering och CMV sjukdom<sup>10</sup>. De vanligaste symptomen är feber och gastro-intestinala symptom medan andra organmanifestationer är sällsynta. Flera nyligen introducerade läkemedel för behandling av hematologisk malignitet har associerats med CMV sjukdom t.ex. idelalisib och dasatinib<sup>11</sup>.

### **Diagnostik och monitorering hos patienter efter HCT och med hematologisk malignitet**

CMV serologi (IgG bestämning) skall utföra hos alla patienter som skall genomgå allogen HCT samt hos deras donatorer. Alla CMV seropositiva patienter samt CMV seronegativa patienter med CMV seropositiva donatorer skall monitoreras åtminstone en gång/vecka under de första 100 dagarna efter allogen HCT med kvantitativ PCR för att upptäcka CMV replikation. Patienter som har ytterligare riskfaktorer såsom GVHD eller som diagnostiserats med en CMV infektion skall monitoreras längre. Likaså bör patienter monitoreras efter avslutad antiviral profylax.

Det finns ingen indikation för rutinmässig monitorering av patienter efter autolog HCT men det kan övervägas t.ex. hos patienter med diagnostiserad CMV infektion innan transplantationen och hos patienter som får kraftig T-cells-supprimerande behandling t.ex. inför autolog HCT för autoimmuna sjukdomar såsom MS och systemisk skleros. Det finns inte heller någon generell indikation för patienter med hematologisk malignitet men det kan övervägas hos patienter som får CAR T cellsbehandling, alemtuzumab eller idelalisib.

Diagnostik av CMV sjukdom baseras på symptom eller undersökningsfynd samt detektion av virus i material från relevant ett organ. Virusförekomst påvisas med histopatologi eller immunhistokemi från biopsimaterial<sup>12</sup>. Enbart påvisande av DNA är inte tillfyllest och inte heller är påvisande av CMV DNA i blod tillräckligt för att ställa diagnos CMV sjukdom. En speciell situation föreligger vid diagnostik av pneumoni där påvisande av CMV DNA från bronkoalveolar lavagevätska (BAL) med kvantitativ metodik kan användas och där sannolikheten för CMV pneumoni ökar med stigande mängd CMV DNA. Avsaknad av CMV DNA i BAL talar starkt emot CMV sjukdom. CMV DNA i cerebrospinalvätska speciellt i avsaknad av stickblödning och hos patienter med CNS symptom skall inge misstanke på CMV encefalit. Diagnostik av CMV-retinit görs med hjälp av ögonbottenundersökning som med fördel kompletteras med PCR för CMV DNA från glaskropp.

### **Antiviral profylax hos allogena HCT patienter**

Profylax med letermovir (Prevymis) rekommenderas hos seropositiva vuxna patienter som genomgår allogen HCT (rekommendationsgrad A). Detta baseras på en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där letermovir givet i 14 veckor efter allogen HCT signifikant minskade risken för s.k klinisk signifikant CMV infektion (behov av preemtiv behandling eller CMV sjukdom) samt vid 6 månader efter HCT reducerade död av alla orsaker<sup>7</sup>. Liknande resultat har uppnåtts vid användning utanför studier<sup>13</sup>. Letermovir hade i den pivotala studien också en gynnsam biverkningsprofil med få allvarliga biverkningar framför allt avsaknad av benmärgs- eller njurpåverkan. Data från en randomiserad studie av 200 dagar jämfört med 100 dagars profylax har presenterats på internationella kongresser samt på Clinicaltrials.gov och visar färre CMV infektioner under tiden som profylax ges men ingen skillnad mellan grupperna vid längre tids uppföljning. Man såg inte heller någon skillnad i risken för CMV sjukdom, biverkningar eller överlevnad. Det kan vara aktuellt att ge längre tids profylax till högriskpatienter med dålig T cellsimmunrekonstitution, till exempel de som har svår GVHD. Letermovir är inte godkänt för användning hos patienter <18 år men studier pågår hos barn. Letermovir är inte indicerat hos seronegativa patienter oavsett serostatus hos donatorn. Letermovir interagerar med cyklosporin vilket kräver halvering av dosen. Andra interaktioner finns med takrolimus, sirolimus och vorikonazol och serumkoncentrationer måste därför mätas av dessa läkemedel vid samtidig användning. En praktisk aspekt är att tidigt under profylax med letermovir kan låga nivåer av CMV DNA detekteras s.k. "blips". Dessa orsakas sannolikt av abortiva CMV reaktiveringar och kräver oftast ingen behandling<sup>14, 15</sup>.

Det är också möjligt att använda letermovir som sekundär profylax efter behandling av en CMV reaktivering (rekommendationsgrad C). Två studier har rapporterat att denna strategi kan förhindra ytterligare reaktiveringar<sup>16, 17</sup>.

Antivirala medel som tidigare använts som profylax mot CMV efter allogen HCT som valaciclovir och acyklovir samt immunglobulin har idag ingen plats i handläggningen av vuxna patienter.

### **Antiviral behandling av HCT patienter och patienter med hematologisk malignitet**

Även om reaktiveringar av CMV är mer ovanliga hos patienter som fått letermovir profylax så behöver patienter monitoreras och det finns indikation för preemtiv behandling vid påvisande av CMV DNA. Eftersom alla tekniker

som används för monitorering varierar och risken för CMV komplikationer också varierar går det inte att ange någon gräns för när antiviral behandling skall inledas<sup>15,18</sup>. Dock finns det erfarenhet från flera svenska centra att inleda behandling vid CMV-DNA kring 1000-2000 IU/ml. För högriskpatienter (framför allt de med *Cord Blood* eller haploidentiska givare, och patienter med svår GVHD) inleds ofta behandling på lägre nivåer av CMV-DNA. Standardbehandling vid de flesta centra är idag valganciclovir (rekommendationsgrad B) även om det inte finns publicerat data från en randomiserad jämförande studie mot intravenöst ganciclovir.

Serumkoncentrationsmätningar av ganciclovir kan vara till hjälp vid handläggningen. För små barn, eller vid osäkert upptag från magtarmkanalen, inleds ofta behandling med intravenöst ganciclovir. De flesta patienter svarar och blir CMV DNA negativa efter 2 – 3 veckors behandling men risken för nya reaktiveringar är hög framför allt hos de patienter som transplanterats från en CMV seronegativ donator. Vid upprepade behandlingar ökar risken för antiviral resistens och biverkningar framför allt benmärgshämning. Det är dock viktigt att påpeka att en tidig uppgång i nivåerna av CMV DNA i blod oftast inte är ett tecken på resistens och normalt rekommenderas två veckors behandling innan byte av behandling bör ske<sup>19</sup>.

Det finns en omfattande erfarenhet av foscarnet för både vuxna patienter och barn i denna situation (rekommendationsgrad B)<sup>10,20</sup>. Foscarnet kan också användas vid CMV infektion under aplastisk fas tidigt efter allogen HCT. Foscarnet är dock associerat med många biverkningar framför allt njurpåverkan och elektrolytrubbningar. Cidofovir, vilket är ett licensläkemedel, kan också vara ett alternativ men erfarenheten av detta läkemedel är mer begränsad (rekommendationsgrad C). Nyligen har en randomiserad studie publicerats jämförande maribavir med ”investigator assigned therapy” för behandling av resistent eller refraktär CMV infektion hos vuxna<sup>21</sup>. Maribavir gav högre andel behandlingssvar vid 8 och 16 veckor än alternativ behandling samt var associerat med signifikant lägre biverkningar. Detta läkemedel är godkänt av FDA (>12 år) och EMA (>18 år) på denna indikation. Det är dock ej (juni 2023) godkänt av TLV för att ingå i läkemedelsförmånen. Letermovir har också använts för resistent-refraktär sjukdom men ingen kontrollerad studie har genomförts och behandling rekommenderas därför ej.

Samma läkemedel som kan användas vid pre-emptiv behandling kan också användas vid behandling av CMV sjukdom. Behandlingstiderna behöver dock oftast vara längre och måste av-

göras individuellt beroende på effekt och toxicitet av given behandling. En kontroversiell fråga har varit om antiviral behandling skall kompletteras med högdos intravenöst immunglobulin (IVIG) vid behandling av CMV pneumoni och vidare om CMV hyperimmunglobulin innebär någon fördel jämfört med standard IVIG. Ingen kontrollerad studie har genomförts och användningen baseras på historiska data<sup>9</sup>. IVIG och hyperimmunglobulin har använts för refraktära patienter (vuxna och barn) men dokumentation om effektivitet är bristfällig (rekommendationsgrad C).

En annan möjlighet för handläggning av patienter med resistent eller refraktära CMV infektioner är virus-specifika cytotoxiska T-lymfocyter (CTL). Dessa kan tas fram från donatorn eller från ”3rd party” givare och vara antingen CMV-specifika eller multispecifika. Ingen kontrollerad studie har ännu dock visat bättre effekt än antiviral behandling vid behandling av CMV infektion eller sjukdom.

Begränsade data finns när det gäller behandling av CMV infektion och sjukdom hos patienter efter autolog HCT eller de som behandlas för hematologisk malignitet. Det är logiskt att använda samma läkemedel i första hand ganciclovir eller valganciclovir som vid behandling av allogena HCT patienter. Preemptiv behandling är oftast ej indicerad utan indikationen för behandling är vanligtvis feber med CMV DNA påvisat i blod. CMV sjukdom förekommer men är sällsynt och bör då behandlas på liknande sätt som hos allogen HCT patienter.

### Rerenser

- Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, Mikulska M, Knelange N, Blaise D, et al. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Annals of hematology* 2019; 98:1755-1763.
- Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood* 2013;122:3359-3364.
- Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2014;59:473-481.

4. Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralto SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:125-136.
5. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002;185:273-282.
6. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Oct 4.
7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:2433-2444.
8. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2016;3:e119-127.
9. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61:31-39.
10. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases* 2019;19: e260-e272.
11. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2019 Apr; 33(4): 844-862.
12. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2017;64:87-91.
13. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, Handy V, Foolad F, Aitken SL, et al. Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era. *Clin Infect Dis* 2021;73:1346-1354.
14. Cassaniti I, Colombo AA, Bernasconi P, Malagola M, Russo D, Iori AP, et al. Positive HCMV DNAemia in stem cell recipients undergoing letermovir prophylaxis is expression of abortive infection. *Am J Transplant* 2021;21:1622-1628.
15. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2020;135:1619-1629.
16. Styczynski J, Tridello G, Xhaard A, Medinger M, Mielke S, Taskinen M, et al. Use of letermovir in off-label indications: Infectious Diseases Working Party of European Society of Blood and Marrow Transplantation retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2020 Dec 7.
17. Robin C, Thiebaut A, Alain S, Sicre de Fontbrune F, Berceanu A, D'Aveni M, et al. Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:978-984.
18. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, Pang XL, Fryer JF, Heath AB, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis* 2016;63:583-589.
19. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1420-1426.
20. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1159-1164.
21. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2021 Dec 2.

## CMV-retinit

Jaran Eriksen

Sedan modern antiretroviral terapi (ART) introducerades har incidensen av CMV-retinit hos hiv-positiva patienter sjunkit betydligt då den i stort sett enbart förekommer hos patienter med CD4 T-cellsnivåer under  $50 \times 10^6/L$ . Idag är CMV-retinit därför mycket ovanlig hos hivpatienter, men förekommer ibland och då framför allt hos patienter som får diagnos sent, och har låga CD4-nivåer. CMV-retinit är en av de AIDS-definierande infektionerna hos hivpatienter (1).

Hos andra immunsupprimerade är CMV retinit mycket ovanligt, men har beskrivits hos patienter som genomgått allogen stamcells- eller organtransplantation, och hos patienter som behandlas för hematologisk malignitet eller autoimmun sjukdom. CMV-retinit har även förekommit hos immunkompetenta individer som behandlas med lokala steroidinjektioner (2). CMV-retinit är en hårdformig, inflammatorisk sjukdom i näthinnan med atrofi utan smärta eller tecken till vitrit. Retiniten börjar oftast perifert och sprider sig centralt. Synfältspåverkan/bortfall uppkommer vid nekros av retina involverande makula eller optiska nerven. Diagnosen ställs genom påvisande av typiska förändringar och vid osäkerhet kan detektion av CMV-DNA (PCR) i glaskropp göras. CMV-infektionen leder obehandlad till irreversibla retinaskador med blindhet som följd. CMV-retinit kan ha ett smygande förlopp och uppmärksamhet på tidiga symtom är av stor betydelse.

### Behandling

Patienter med aktiv CMV-retinit bör behandlas oberoende av lokalisering i retina (rekommendationsgrad B). Hivpatienter med CMV-retinit som påbörjar ART kan läka utan specifik CMV-terapi, men måste monitoreras tills CD4+ T-cellerna stigit till  $> 75 \times 10^6/L$ .

Behandling baseras framför allt på erfarenhet från hivpatienter, och därtill härrör huvuddelen av behandlingsdata från tiden innan antiretroviral kombinationsbehandling fanns tillgänglig, varför dagens rekommendationer präglas av osäkerhet. Kontrollerade studier som belyser behandlingstidens längd saknas.

Behandling av retinit inleds med oralt valganciklovir med 900 mg två gånger dagligen (induktionsbehandling). Denna behandling är ekvivalent med parenteral ganciklovir i.v. 5 mg/kg två gånger dagligen, foscarnet i.v. 90 mg/kg två gånger dagligen eller cidofovir 5 mg/kg en gång per vecka. Induktionsbehandling har hos hivpatienter vanligen givits i tre veckor, men behandlingstiden för alla patientgrupper är

individuell och beror på lokal förbättring respektive förekomst av immunrekonstitution. Efter den initiala induktionsbehandlingen ges underhållsbehandling (se doser i läkemedelsdokument) så länge den underliggande immundefekten kvarstår. Vid retinit hos hivpatienter kan behandlingen avslutas vid upprepade CD4 T-cellsnivåer  $> 100$  (med minst tre månaders intervall) om samtidig ART pågår (rekommendationsgrad B) (3). Vid annan bakomliggande immundefekt får man göra en individuell bedömning. Alla patienter ska monitoreras efter utsatt behandling för att upptäcka eventuellt recidiv.

Som alternativ till systemisk terapi kan intravitreal behandling med ganciklovir eller foscarnet ges (3). Speciellt vid benmärgspåverkan av valganciklovir kan denna behandling övervägas, men även vid behandlingssvikt eller recidiv av CMV-retinit (rekommendationsgrad B). "Immunreaktiveringsvitrit" förekommer hos hivpatienter som blivit insatta på ART och vars immunförsvar förbättrats. Detta uppfattas som en lokal inflammation orsakad av en reaktion på kvarvarande CMV-antigen i ögat av det aktiverade immunsystemet. Rekommenderad behandling är lokal tillförsel av steroider (rekommendationsgrad C).

### Referenser

- 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992;41(Rr-17):1-19.
- Munro M, Yadavalli T, Fonteh C, Arfeen S, Lobo-Chan AM. Cytomegalovirus Retinitis in HIV and Non-HIV Individuals. Microorganisms. 2019;8(1).
- Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. J Ocul Pharmacol Ther. 2017;33(4):224-34.