

# Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner - uppdaterad rekommendation 2023

Nedanstående rekommendation har utarbetats efter ett expertmöte som anordnades den 24 maj 2022 av Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV). För utförlig information inom respektive område hänvisas till bakgrundsdokumentationen.

## De viktigaste förändringarna i denna nya version är:

- Den rekommenderade behandlingstiden för symtomatisk kongenital CMV infektion har förlängts till 6 månader
- Det finns två nya läkemedel mot CMV:
  - Letemovir har godkänts för profylax till seropositiva patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation
  - Maribavir är godkänt för behandling av refraktär/resistent CMV infektion hos transplanterade patienter

## Innehållsförteckning

<b>1. Bakgrund</b>	<b>2</b>
<b>2. Etiologi och epidemiologi</b>	<b>2</b>
<b>3. Kongenital och postnatal CMV</b>	<b>2</b>
3.1 Kongenital CMV-infektion	2
3.2 Postnatalt förvärvad CMV-infektion	2
<b>4. CMV hos immunkompetenta personer</b>	<b>2</b>
<b>5. CMV hos transplanterade och andra immunsupprimerade patienter</b>	<b>3</b>
5.1 CMV efter allogen och autolog stamcellstransplantation och hos patienter med hematologisk malignitet	3
5.2 CMV hos organtransplanterade	3
5.3 CMV hos hivinfekterade	3
5.4 CMV vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)	4
<b>6. Diagnostik</b>	<b>4</b>
<b>7. Läkemedel</b>	<b>5</b>
<b>8. Behandling och profylax</b>	<b>6</b>
8.1 Behandling vid kongenital CMV-infektion	6
8.2 Behandling av prematura barn med postnatalt förvärvad CMV-infektion	6
8.3 Behandling av CMV-infektion hos immunkompetenta patienter	6
8.4 Behandling och profylax av CMV efter transplantation och vid hematologisk malignitet	7
8.4.1 Antiviral profylax och monitorering efter allogen HCT	7
8.4.2 Antiviral behandling av HCT patienter och patienter med hematologisk malignitet	7
8.4.3 Antiviral profylax efter transplantation av solida organ	7
8.4.4 Behandling av CMV hos organtransplanterade	8
8.5 Behandling av CMV hos patienter med hiv	9
8.6 Behandling av CMV hos patienter med IBD	9
<b>10. Kvalitetsgradering av evidens</b>	<b>10</b>
<b>11. Deltagarförteckning</b>	<b>11</b>

## 1. Bakgrund

Majoriteten av befolkningen får sin primärinfektion under barndomen. I länder och miljöer med hög hygien är primärinfektion vanligt även hos vuxna. De flesta infektioner är subkliniska eller ger upphov till ospecifik febersjukdom. Virus etablerar livslång persistens/latens efter primärinfektionen. Aktiverade CMV-infektioner och sannolikt även reinfektioner är vanligt förekommande och förlöper som regel utan symtom. Hos immunsupprimerade patienter och hos barn som smittas av modern under graviditeten har CMV stor medicinsk betydelse, eftersom sjukdom av varierande svårighetsgrad ses vid både primära och reaktiverade infektioner.

## 2. Etiologi och epidemiologi

CMV tillhör gruppen herpesvirus, vilka är höljeförsedda DNA-virus som etablerar livslång persistens/latens efter infektion. Många olika cellslag kan infekteras av CMV. Makrofager och monocyter utgör en reservoar. Prevalensen av CMV-antikroppar hos befolkningen varierar mellan olika länder, samhällsklasser och åldersgrupper i intervallet 50–95 %. I Sverige har 30–40 % av barn antikroppar mot CMV vid ett års ålder, medan motsvarande siffra för kvinnor i fertil ålder och personer >60 år är 70 % respektive 80 %.

CMV smittar via olika kroppsvätskor såsom urin, saliv, sädesvätska, cervixsekret och bröstmjölk. En annan viktig smittväg är via organ- eller stamcellstransplantation. Tidigare var även blodtransfusion en smittkälla, men idag används endast leukocytfiltrerat blod i Sverige och risken för överföring av CMV via blodtransfusion är därför mycket liten. Smitta mellan mor och barn kan ske såväl under graviditet som vid förlossning och amning. Hos kongenitalt och postnatalt CMV-infekterade barn, liksom hos immunsupprimerade individer, kan virusutsöndring pågå under flera år men smittrisen till omgivningen är låg om god handhygien upprätthålls. Efter puberteten sker smitta sannolikt huvudsakligen via sexuell kontakt eller från små barn.

## 3. Kongenital och postnatal CMV

### 3.1 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.

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 såsom hörselnedsättning, balansstörning, synnedsättning, cerebral pares, intellektuell funktionsnedsättning, autism och epilepsi. Kongenitala CMV-infektioner är den enskilt främsta orsaken till icke-genetisk medfödd sensorineural hörselnedsättning.

### 3.2 Postnatalt förvärvad CMV-infektion

Postnatalt förvärvad CMV-infektion leder sällan till symptomatisk sjukdom hos måttligt prematurfödda och fullgångna barn. Ett undantag är barn med svår primär immunbrist (*severe combined immunodeficiency*, SCID), där CMV kan orsaka svår sjukdom. Barn som upptäcks i spädbarnsscreening med SCID ska skyddas från smitta med CMV genom att amningen avbryts och utredning avseende kongenital CMV-infektion ska göras.

Hos mycket underburna barn (gestationsålder < 32 veckor) och mycket låg födelsevikt (< 1500 g) förekommer också symptomatisk infektion med manifestationer som hepatit, pneumonit, kolit, trombocytopeni och neutropeni samt mer sällan en allvarligare sepsislik sjukdomsbild. Dödsfall är mycket ovanligt. Förekomst av meningit eller encefalit har inte påvisats.

## 4. CMV hos immunkompetenta personer

Primärinfektion med CMV hos immunkompetenta patienter förlöper vanligen subkliniskt och ger sällan påtagliga symtom. Vid symptomgivande CMV-infektion är långdragen feber (en till fem veckor, i undantagsfall längre) det dominerande symtomet. Laboriemässigt ses ofta leverpåverkan och lymfocytos med atypiska lymfocyter. Totalantalet vita blodkroppar kan variera från leukopeni (särskilt tidigt i sjukdomsförloppet) till måttlig leukocytos. Ibland förekommer trombocytopeni och anemi. Ovanliga komplikationer är enterokolit, meningoencefalit, myokardit, interstitiell pneumoni och

Guillain-Barrés syndrom. Svår CMV-sjukdom hos immunkompetenta individer är ovanligt och bör föranleda utredning avseende bakomliggande immundefekt.

## 5. CMV hos transplanterade och andra immunsupprimerade patienter

Risken för CMV sjukdom hos immunsupprimerade patienter är i hög grad kopplad till ett defekt T-cells försvar. De kliniska manifestationerna av CMV är likartade oavsett bakomliggande orsak till immundefekten, men risken för olika typer av organ-engagemang kan skilja sig mellan olika patientgrupper. Man skiljer mellan CMV-infektion (förekomst av virusreplikation) och CMV-sjukdom (CMV-infektion med kliniska manifestationer), se faktaruta 1. Förkortningar av CMV-serologiskt status presenteras i faktaruta 2.

### Faktaruta 1. Definition av CMV-infektion och CMV-sjukdom

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

### Faktaruta 2. Förkortningar för CMV-serologiskt status hos recipient och donator

R- = CMV-seronegativ recipient  
R+ = CMV-seropositiv recipient  
D- = CMV-seronegativ donator  
D+ = CMV-seropositiv donator

### 5.1 CMV efter allogen och autolog stamcells-transplantation och hos patienter med hematologisk malignitet

Patienter som genomgått allogen stamcells-transplantation (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. 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. Den vanligaste lokaliseringen av CMV sjukdom är gastrointestinkanalen, speciellt vid samtidig GHVD. CMV pneumonit är idag sällsynt men har fortfarande en hög mortalitet. Andra former av CMV sjukdom såsom retinit eller encefalit är idag mycket ovanliga.

Patienter som genomgår autolog HCT för hematologisk malignitet har en relativt låg risk för CMV reaktivering och CMV sjukdom. 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.

### 5.2 CMV hos organtransplanterade

CMV är en av de vanligaste opportunistiska infektioner hos organtransplanterade patienter. Risken för CMV sjukdom är högst hos CMV-seronegativa recipienter (R-) som får organ från CMV-seropositiva donatorer (D+). Recipienter som är seropositiva (R+), dvs. har latent CMV, 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 anti-tymocyt globulin (ATG) eller höga kortisondoser som ges vid organrejektion ökar också risken för CMV sjukdom.

Symtom på CMV-infektion varierar från låggradig feber, muskelvärk, ledvärk, s.k. CMV syndrom, till allvarlig organsjukdom som pneumonit, gastrointestinala ulcerationer, hepatit, nefrit, encefalit, myocardit och retinit. Förutom feber ses leukopeni, trombocytopeni och transaminasstegring. Vanligaste organmanifestationer är gastroenterit, och hos lungtransplanterade även pneumonit.

### 5.3 CMV hos hivinfekterade

Tidigare var retinit den vanligaste manifestationen av CMV hos AIDS-patienter. Sedan modern antiretroviral terapi introducerades 1996 har incidensen av CMV-retinit sjunkit betydligt då den i stort sett enbart förekommer hos patienter med CD4 T-cellstal under  $50 \times 10^6/L$ . Idag är CMV-retinit mycket ovanligt hos personer med hiv i Sverige. Övriga manifestationer av CMV vid hivinfektion är mindre vanliga, till exempel är pneumonit extremt sällsynt. Långdragen, oklar feber kan vara uttryck för en CMV-viremi.

Gastrointestinal CMV-infektion kan ge upphov till esofagit och kolit. Engagemang av nervsystemet kan yttra sig som encefalit, myelit, polyradikulit och polyneuropati. Även adrenalit har associerats med CMV-infektion.

### 5.4 CMV vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Subklinisk CMV reaktivering är vanligt hos patienter med IBD som behandlas med immun-suppressiva läkemedel men i de flesta fall är reaktiveringen övergående även om man fortsätter med den immunsuppressiva behandlingen. Screening för CMV hos IBD patienter rekommenderas därför inte. Under de senaste åren har allt fler publikationer belyst en eventuell koppling mellan CMV, särskilt primär CMV-infektion, och exacerbation av tarmsymtom hos patienter med IBD (*Fakhreddine AY, Gastroenterol Res Pract, 2019; Jentzer A, Microorganisms, 2020; Kucharzik T, J Crohns Colitis. 2021*). Särskilt fokus har lagts på ett samband mellan steroidresistenta IBD-

skov och CMV-infektion. Hos patienter med steroidresistent IBD bör CMV kolit uteslutas och vid förekomst av CMV i tambiopser skall antiviral behandling övervägas (rekommendationsgrad C).

## 6. Diagnostik

Diagnostiska metoder presenteras i bakgrundsdokumentet om diagnostik. För diagnostik vid graviditet och kongenitala infektioner, se separat bakgrundsdokument. För monitorering och diagnostik vid HCT och hematologisk malignitet samt organtransplantation, se respektive bakgrundsdokument. Kort sammanfattning av diagnostik hos immunsupprimerade patienter finns i tabell 1.

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

Organ/manifestation	Klinik	Diagnos	Kommentar
CMV-syndrom	Feber, leukopeni, trombocytopeni, transminasstegring	CMV-DNA i blod	Ses främst efter organtransplantation
Gastrit/esofagit	Kräkning, bukretrosternala smärtor	Gastroskopi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Vanlig organmanifestation
Enterokolit	Diarre, buksmärtor	Koloskopi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Vanlig organmanifestation. Förekommer ofta samtidigt som tarm GVHD hos HCT patienter.
Hepatit	Leverpåverkan	Leverbiopsi: PAD med immunhistokemi <sup>1,2</sup>	Viktigt utesluta andra virus som orsak. Differentialdiagnoser rejektion respektive GVHD <sup>2</sup>
Pneumoni	Hosta, feber, respiratorisk svikt.	Spridda till utbredda lunginfiltrat. CMV-DNA kvant i BAL <sup>3</sup>	Ovanligt, utom efter lung-tx Högt neg prediktivt värde av negativt CMV-DNA i BAL. Viktigt att utesluta andra agens
Nefrit	Kreatinin-stegring	Njurbiopsi: PAD med immunhistokemi <sup>1</sup>	Ovanligt
Myokardit	Hjärtsvikt, bröstsmärta	Biopsi med immunhistokemi <sup>1</sup>	Ovanligt
Retinit	Synnedstättning	Ögonbottenundersökning, PCR på glaskropp	Ovanligt. Se mer utförligt i bakgrundsdokument
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> En viktig differentialdiagnos är rejektion hos levertransplanterade patienter och GVHD hos HCT patienter.

<sup>3</sup> Det finns lite data om CMV-DNA i BAL hos lungtransplanterade och allogent stamcellstransplanterade patienter, se respektive bakgrundsdokument. Hos övriga organtransplanterade samt andra immunsupprimerade patienter är betydelsen av CMV-DNA i BAL oklar.

## 7. Läkemedel

Fem antivirala läkemedel; ganciklovir, valganciklovir, cidofovir, foskarnet och maribavir är godkända för behandling av CMV-infektioner. Letermovir används som profylax mot CMV efter HCT. Aciklovir och dess prodrug valaciklovir kan i vissa fall användas som profylax, men har sämre effekt på CMV jämfört med godkända CMV-läkemedel. Detaljer om respektive läkemedel presenteras i bakgrundsdocumentationen.

Ganciklovir eller valganciklovir är förstahandsval vid behandling av CMV. Foskarnet kan användas i stället för ganciklovir/valganciklovir vid problem med bencmargspåverkan, 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 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. Dock interagerar preparatet med flera immunsuppressiva läkemedel vilket kan kräva tät koncentrationsbestämning och dosanpassning av dessa (bland annat tacromilus och ciklosporin). Vid infektion i CNS eller ögon får man beakta att maribavir, till skillnad från andra behandlingsalternativ, inte går in i dessa organ

([https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livtencity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livtencity-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

Maribavir är (juni 2023) inte godkänt av TLV för att ingå i läkemedelsförmånen. Maribavir kan därför i nuläget inte rekommenderas generellt som förstahandsval vid ganciklovir-resistent CMV, men är ett alternativ i utvalda fall. Letermovir är 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.

**Tabell 2. Dosering av olika CMV-läkemedel till vuxna och barn (utom 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> (Se tabell organtx)	900 mg x 2 <sup>1</sup>	16 mg/kg x 1 <sup>3</sup> , max 900 mg x 1	16 mg/kg x 2 <sup>1,3</sup> , max 900 mg x 2
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> Detaljer om barndosering finns i bakgrundsdocument om läkemedel
- <sup>4</sup> Vid pre-emptiv behandling av vuxna och barn: Foskarnet 60 mg/kg x 2, 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 (Sund F, J Clin Virol. 2001). 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. Se mer utförligt i bakgrundsdocument om läkemedel (doseringstabell).

**Tabell 3. Dosering vid kongenital infektion och till prematura barn**

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)

## 8. Behandling och profylax

### 8.1 Behandling vid kongenital CMV-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/multiorgansvikt) (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 valganciklovir 16 mg/kg x 2 i sex månader, med start under barnets första levnadsmånad (rekommendationsgrad B). 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 < 32 gestationsveckor. Långtidseffekterna är inte kända.

### 8.2 Behandling av prematura barn med postnatalt förvärvad CMV-infektion

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

Behandling kan övervägas till:

- Underburna barn (< 32 gestationsveckor) som har fastställd svår postnatalt förvärvad 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 förvärrad BPD.
- Sepsisliknande sjukdomsbild. (rekommendationsgrad B)

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

### 8.3 Behandling av CMV-infektion hos immunkompetenta patienter

Tillgängliga data ger inget riktigt stöd för antiviral behandling av immunkompetenta individer. Detta gäller även gravida kvinnor. I sällsynta fall med allvarlig sjukdomsbild och

organpåverkan kan dock behandling övervägas, och då i första hand med ganciklovir intravenöst. Ett problem med ganciklovir (liksom med cidofovir) är risken för teratogenicitet. Gravida kvinnor bör därför endast behandlas om de är svårt sjuka (rekommendationsgrad D).

#### **8.4 Behandling och profylax av CMV efter transplantation och vid hematologisk malignitet**

Det är viktigt att det finns en väl genomtänkt förebyggande strategi mot CMV-sjukdom för alla transplanterade patienter. Denna kan innebära generell profylax eller preemtiv terapi, alternativt båda i kombination (rekommendationsgrad A) (Faktaruta 3).

##### **Faktaruta 3. Definitioner av behandling/profylax**

###### **Profylax**

Förebyggande behandling av alla patienter som bedöms ha risk för att utveckla CMV-infektion/sjukdom.

###### **Riktad profylax**

Förebyggande behandling av vissa grupper med särskilt hög risk för CMV-sjukdom, t.ex. D+/R-organtransplantationspatienter eller D-/R+ stamcellstransplantationspatienter

###### **Preemtiv terapi**

Insättning av antiviral terapi efter påvisning av CMV vid monitorering med kvantitativ PCR hos asymtomatisk patient.

###### **Behandling**

Antiviral terapi till patient med symptomatisk CMV-sjukdom.

#### **8.4.1 Antiviral profylax och monitorering efter allogent HCT**

Till vuxna CMV IgG positiva patienter rekommenderas profylax med letermovir i 3 månader efter HCT (rekommendationsgrad A). Det är också möjligt att använda letermovir som sekundär profylax efter behandling av en CMV reaktivering (rekommendationsgrad C). Monitorering av CMV-DNA görs varje vecka första 3 månaderna efter HCT för alla patienter (även de som får antiviral profylax) utom seronegativa patienter med seronegativ donator, där monitorering kan göras varannan vecka. Efter 3 månader bör man göra en individuell bedömning av monitoreringsbehovet. Fortsatt monitorering varannan vecka under en längre tid rekommenderas.

menderas för patienter som haft upprepade CMV-infektioner, patienter med akut GVHD som kräver immunosuppressiv behandling och patienter transplanterade från givare där donatorn varit seronegativ men patienten seropositiv.

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

Eftersom de tekniker som används för CMV monitorering varierar och risken för CMV komplikationer också varierar går det inte att ange någon exakt CMV-DNA nivå för när antiviral behandling skall inledas. 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. Behandling ges i första hand med valganciclovir (rekommendationsgrad B). Vid svår sjukdom eller osäkert peroralt upptag bör intravenöst ganciclovir ges. Serumkoncentrationsmätningar av ganciclovir kan övervägas, framför allt vid njursvikt eller misstänkta biverkningar. De flesta patienter svarar och blir CMV-DNA negativa efter 2 - 3 veckors behandling men risken för nya reaktiveringar är hög särskilt 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 övervägs. Vid ganciklovir-resistent och refraktär CMV är både foskarnet och maribavir möjliga alternativ. Observera att maribavir inte är godkänt av TLV, och därmed inte ingår i läkemedelsförmånen (juni 2023). Val av andrahandspreparat får göras individuellt beroende på bland annat biverkningsprofil, se sid 5 och bakgrundsdokument.

Samma läkemedel som kan användas vid preemtiv behandling kan också användas vid behandling av CMV sjukdom. Behandlingstiderna behöver dock oftast vara längre och måste avgöras individuellt beroende på effekt och toxicitet av given behandling.

Begränsade data finns när det gäller behandling av CMV infektion och sjukdom hos patienter efter autolog HCT eller de som behandlas för hematologisk malignitet. CMV sjukdom förekommer men är sällsynt och bör då behandlas på liknande sätt som hos allogent HCT patienter.

#### **8.4.3 Antiviral profylax efter transplantation av solida organ**

Primärprofylax eller preemtiv behandling ges efter organtransplantation beroende på

organ samt donators och recipients CMV-status (rekommendationsgrad A). Preemptiv behandling är inte aktuell för högrisk patienter, och kräver därtill ett säkert system för monitorering, varför de flesta använder primärprofylax. Som regel bör profylax starta inom första veckan efter transplantationen, vid högrisk inom första dagarna. Profylaxtidens längd är beroende av typ av organ

och grad av immunsuppression hos patienten (tabell 4). I första hand rekommenderas peroralt valganciclovir (900 mg x 1 till vuxna och 16 mg/kg x 1 till barn). För detaljer om barn-dosering, se bakgrundsdokument om läkemedel, och för alternativ profylax se bakgrundstext om organtransplanterade.

**Tabell 4. Rekommenderad CMV-profylax vid organ-transplantation**

Organ	CMV antikropps-status	Riskenivå	Profylax <sup>1, 2</sup>
<b>Alla</b>	D-/R-	låg	Ej CMV-profylax <sup>3</sup>
<b>Njure</b>	D+/R-	hög	6 mån
	R+	medel	3 mån
<b>Pankreas</b>	D+/R-	hög	3-6 mån
	R+	medel	3 mån
<b>Lever</b>	D+/R-	hög	3-6 mån
	R+	medel	3 mån
<b>Hjärta</b>	D+/R-	hög	3-6 mån
	R+	medel	3 mån
<b>Lunga</b>	D+/R-	hög	12 mån
	R+	hög	6 mån
<b>Visceral<sup>4</sup> (tarm)</b>	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 preemptiv 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.

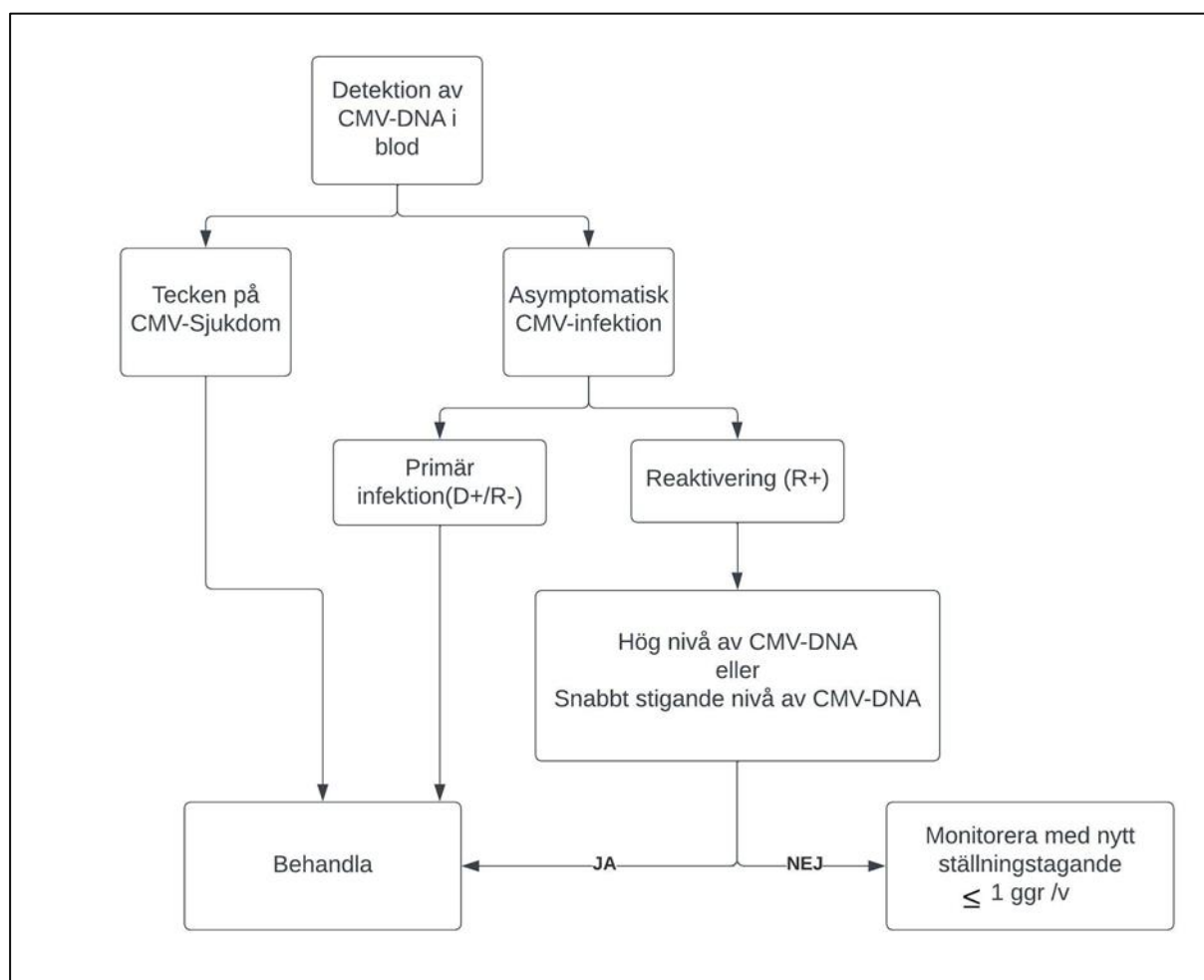
#### 8.4.4 Behandling av CMV hos organtransplanterade

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 ska behandlas eller om fortsatt tät monitorering är tillräckligt avgörs av mängden virus, replikationsdynamiken och graden av immunsuppression. Det finns inte fastslaget vilken nivå av CMV-DNA i

blod som bör föranleda behandling. Risken för CMV-sjukdom kan därtill vara mer kopplad till hur snabbt CMV-DNA stiger än den absoluta nivån av CMV-DNA. 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. Se förslag till bedömning av CMV-DNA i blod, figur 1.

De olika läkemedlen mot CMV presenteras mer utförligt i bakgrundsdokument om CMV hos organtransplanterade samt äkemedelsbehandling av CMV. Förstahandspreparat för behandling är iv ganciclovir alternativt p.o. valganciclovir (rekommendationsgrad A). Vid behandling av symptomfri CMV-reaktivering (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 (se bakgrundsdokument).



**Figur 1. Förslag till handläggning av organtransplanterad patient med positivt CMV-DNA i blod**

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 behandlingssvar eller relaps under pågående behandling bör resistensbestämning och koncentrationsbestämning göras.

Vid ganciklovir-resistent och refraktär CMV är både foskarnet och maribavir möjliga alternativ. Observera att maribavir inte är godkänt av TLV för att ingå i läkemedelsförmånen (juni 2023).

Val av andrahandspreparat får göras individuellt, se sid 5 och bakgrundsdocument.

### 8.5 Behandling av CMV hos patienter med hiv

De flesta hivpatienter i Sverige har i dag gott immunstatus och symptomgivande CMV-infektion är därför mycket ovanligt. Behandling av CMV skiljer sig inte från övriga immunsupprimerade. För behandling av CMV-retinit, se bakgrundsdocument.

### 8.6 Behandling av CMV hos patienter med IBD

Hos patienter med steroidresistent IBD och CMV i tarmbiopsier skall antiviral behandling övervägas (rekommendationsgrad C). Vid CMV kolit bör man även överväga utsättning/ minskning av den immunsuppressiva behandlingen tills symptomen avtar (rekommendationsgrad D).

## 10. Kvalitetsgradering av evidens

(efter nHs Research and development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet 1 b minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlev- de utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2c "Utfallsstudier" ("outcomes Research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

### *Gradering av rekommendationer*

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

## 11. Deltagarförteckning

Deltagarnas jävsdeklarationer kan erhållas på begäran från RAV's ordförande Johan Westin, johan.westin@infect.gu.se

Mona-Lisa Engman, Med dr, Överläkare  
Barnakutsjukvård  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Jaran Eriksen, Docent, specialistläkare  
Infektionskliniken  
Södersjukhuset  
Stockholm

Björn Fischler, Professor, Överläkare  
Högspecialiserad barnsjukvård  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Vanda Friman, Professor, Överläkare  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
416 85 Göteborg

Hanna Hobell, ST-läkare  
Barnakutsjukvård  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Per Ljungman, Professor, Överläkare  
Cellterapi och allogen stamcellstransplantation  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Jesper Magnusson, Docent, Överläkare  
Lungtransplantation  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
416 85 Göteborg

Karin Mellgren, Professor, Överläkare  
Barncancercentrum  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
416 85 Göteborg

Lars Navér, Docent, Överläkare  
Neonatologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Kristina Nyström, Docent,  
Universitetssjukhusövermikrobiolog  
Klinisk mikrobiologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
416 85 Göteborg

Gisela Otto, Med dr, Överläkare  
Infektionskliniken  
Skånes universitetssjukhus  
222 42 Lund

Karlis Pauksens, Docent, Överläkare  
Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Karin Pettersson, Docent, Överläkare  
Obstetrik och gynekologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Ingehla Rydén, Apotekare  
Barnläkemedelsgruppen/centrala ePed-  
redaktionen,  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Lisa Swartling, Med dr, Bitr överläkare  
ME Infektionssjukdomar  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Gabriel Westman, Docent, specialistläkare  
Läkemedelsverket  
75237 Uppsala