

CMV vid allogen HSCT vuxen, HEM 13471

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Monitorering av CMV.....	2
Pre-emptive terapi och behandling av CMV-infektion.....	2
Hög risk för CMV-sjukdom.....	2
Riktlinjer för insättande av pre-emptive terapi vid monitorering med P-CMV (PCR).....	3
Antivirala medel vid pre-emptive terapi.....	3
Vid förnyad CMV-reakivering efter utsatt behandling.....	3
Observanda.....	4
Dosering av antivirala läkemedel vid pre-emptiv behandling.....	4
1. Valcyte®, Valganciclovir® (valganciclovir) p.o.	4
2. Cymevene®, Ganciclovir® (ganciclovir) i.v.....	4
3. Virafosc® (foscarnet) i.v.	5
4. Livtency® (maribavir) p.o.	5
5. Vistide® (cidofovir)i.v. (licenspreparat).....	5
Behandling vid CMV sjukdom.....	5
Vid behandlingssvikt av CMV sjukdom eller reaktivering.....	5
Specialfall.....	6
CMV-pneumonit och CMV retinit.....	6
CMV retinit.....	6
Riskfaktorer för sen CMV-infektion >3 mån.....	6
Övriga indikationer för CMV-monitorering och behandling.....	6
CMV före allogen HSCT.....	6
Referenser.....	7
Dokumenthistorik.....	7

Syfte och omfattning

Riktlinjer för monitorering och behandling av CMV reaktivering efter HSCT.

PM riktar sig till läkare vid HEM och omfattar patienter från och med 18 år.

Termer och förkortningar

HEM	Sektionen för Hematologi
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation
KITM	Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin
P-CMV (PCR)	Mätning av cytomegalovirus (CMV) DNA IE/ml med PCR-metod i plasma
Pre-emptive terapi	Behandling av asymtomatisk patient pga. påvisad CMV-reaktivering vid monitorering

Monitorering av CMV

Ta P-CMV (PCR) i plasma åtminstone 1 gång/vecka de första fyra månaderna efter HSCT på alla allogentransplanterade patienter. Observera att monitorering bör ske minst en månad efter utsättande av Letemovir. Om både patient och donator är CMV-IgG negativa (ej inkluderande låga titrar) kan man avstå från regelbunden provtagning men man måste i så fall ha en skärpt uppmärksamhet och på vida indikationer kontrollera CMV-PCR vid feber då nyinsjuknande förekommer.

Förlängd uppföljning bör övervägas vid akut/kronisk GvHD, tidig CMV-reaktivering och vid mismatch allogen/navelsträngsstamcellskälla/haplo-id HSCT.

P-CMV (PCR) analyseras vid Klinisk Virologi, Akademiska Sjukhuset.

<200 IE/ml	Negativt
200 - <1000 IE/ml	Låg nivå
1000–10 000 IE/ml	Medelhög nivå
>10 000 IE/ml	Hög nivå

Pre-emptive terapi och behandling av CMV-infektion

Asymtomatisk patient med stigande alt. höga nivåer CMV-PCR i plasma.

Gör alltid individuell bedömning avseende risk för CMV-infektion.

Hög risk för CMV-sjukdom

Patienter med akut/kronisk GvHD (grad II-IV), mismatch-URD, haplo-id HSCT.

Alemtuzumab (MabCampath®) i konditionering/behandling, låg/dålig T-cellsrekonstitution

Seropositiv patient med seronegativ donator för CMV (R+/D-).

Riktlinjer för insättande av pre-emptive terapi vid monitorering med P-CMV (PCR)

200 - <1000 IE/ml	Hög risk: Följ med upprepade prover och överväg tätare provtagning, överväg behandling om upprepade konsekutiva prover positiva och senaste prov över 1000. Om primärinfektion kan misstänkas (donator och recipient CMV negativa), bör behandling övervägas även vid låga CMV nivåer.
>1 000–10 000 IE/ml	Behandla om 2 konsekutiva prov är positiva.
>10 000 IE/ml	Grundregel: Behandla om 1 prov positivt. Om lågriskpatient kan man eventuellt direkt ta nytt prov och invänta provsvar innan behandling insätts.

Induktionsterapi ges tills CMV (PCR) <1000 IE/ml. Behandlingstiden bör inte understiga 2 veckor.

Underhållsterapi ges vanligen i 2 veckor med målsättning att nå åtminstone CMV-PCR <500 IE/ml.

Efter avslutad underhållsterapi då CMV-PCR <500 IE/ml och <100 dagar förflutit efter transplantation återinsätts vanligtvis letermovir som profylax.

Om > 100 dagar efter transplantation vg se nedan.

Antivirala medel vid pre-emptive terapi

Behandla med valganciclovir eller ganciclovir i första hand. Vid behandling med valganciclovir bör patienten inte ha några symptom från magtarmkanalen (framför allt inte diarréer) då nedsatt absorption kan föreligga.

Om CMV kopior stiger initialt vid pre-emptive terapi talar detta inte för resistensutveckling, dvs. man kan fortsätta med oförändrad terapi. Om kvarstående höga eller stigande viruskopior >2 veckor bör resistensbestämning göras. Kontakta lab (ankn. 12825) för eventuellt val av lagrat prov med tillräcklig virusnivå (>3000IE/ml), utöver dagsaktuellt prov.

Vid uteblivet svar på initial behandling samt vid resistensutveckling bör byte av behandling t.ex. från ganciclovir till forscarnet eller maribavir göras efter diskussion med infektionskonsult. Någon gång kan cidofovir som singelbehandling vara ett alternativ, särskilt vid samtidig infektion med adenovirus.

Om fortsatt bristande effekt av given behandling finns möjlighet till bl.a. kombinationsbehandlingar såsom maribavir tillsammans med forscarnet, cidofovir eller letermovir. Även virusspecifika T-celler eller cidofovir kan vara aktuellt. Diskutera med CMV-intresserad infektionskonsult.

Vid uttalade penier vid behandlingsstart, till exempel vid reaktivering tidigt efter HSCT, bör behandling med forscarnet övervägas.

Vid förnyad CMV-reaktivering efter utsatt behandling

Behandling kan inledas på nytt med samma antivirala medel som använts tidigare. Vid uteblivet svar på behandlingen, sänd prov för påvisande av resistens mot ganciclovir, foscavir och cidofovir.

Om uteblivet svar på ganciclovir och/eller foscavir (ev. även cidofovir) bör maribavir övervägas liksom virusspecifika T-celler mot CMV (kontakt med Sektionen för hematologi och transfusionsmedicin och/eller Klinisk immunologi Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg).

Vid upprepad reaktivering överväg sekundär profylax med letermovir (dosering vg se profylax PM) när virusnivåerna behandlats ned till ca <200–500 IE/ml, särskilt till högriskpatienter även om det gått >100 dagar efter transplantation.

Observanda

Vid CMV-retinit, enterit och hepatit kan man ha låga nivåer av CMV-PCR i plasma. Man måste därför göra andra adekvata undersökningar vid misstanke om CMV-infektion som undersökning av ögonbotten och biopsier från tarm eller lever.

Sänd biopsierna både till Klinisk Virologi för Vävnads-CMV (PCR) (biopsi, i Natriumklorid 9 mg/ml) samt till patologen för CMV-påvisning med immunhistokemiska metoder och specialfärgningar (biopsi, i formalin). Se till att samtidig provtagning av P-CMV-DNA (PCR) tas så att PCR-nivåer kan jämföras. Notera att t.ex. CMV-PCR från tarmslemhinna är svårbedömd då samtidig positiv titer föreligger i plasma.

Dosering av antivirala läkemedel vid pre-emptiv behandling

1. Valcyte®, Valganciclovir® (valganciclovir) p.o.

Induktionsterapi: 900 mg x 2 (vuxna)

Underhållsterapi: 900 mg x 1 (vuxna)

Dosreduktion skall ske vid nedsatt njurfunktion (se FASS). Finns även som oral lösning vilket kan möjliggöra en skräddarsydd dos vid nedsatt njurfunktion.

Observera att blodstatus och njurfunktion skall följas på samma sätt som vid ganciclovirbehandling. Hos högriskpatienter kan det vara att föredra initialt i.v. behandling innan övergång till p.o terapi. Undvik behandling med valganciclovir hos patienter med tarmbesvär som till exempel diarréer p.g.a risk för nedsatt absorption.

S-ganciclovir (dalvärde) kan bestämmas och bör övervägas t.ex. vid terapivikt och njurfunktionspåverkan, se nedan.

2. Cymevene®, Ganciclovir® (ganciclovir) i.v.

Induktionsterapi: 5 mg/kg x 2

Underhållsterapi: 5 mg/kg x 1

Korrigera ganciclovir dosen utifrån njurfunktion, se FASS.

S-ganciclovir (dalvärde) kan bestämmas och bör övervägas till exempel vid njurfunktionspåverkan eller behandlingssvikt, prov till Klinisk farmakologi KS Huddinge.

Etablerade terapeutiska nivåer för ganciclovir saknas men nedanstående värden kan ge viss vägledning vid behandling. Vid induktionsbehandling har man sett bättre behandlingssvar om dalkoncentrationen översteg 3–6 µmol/L. Vid dosering 5mg/kg 1 x2 har man ofta uppmätt dalkoncentrationer på 1,3–7 µmol/L. Uppgift om vilka nivåer som utgör toxiska koncentrationer saknas för närvarande.

Dosreducera ej vid neutropeni (men utvärdera blodstatus innan insättande av terapi och undvik valganciclovir tidigt efter HSCT om grav neutropeni). Överväg i stället behandling med foscarnet vid uttalade penier, till exempel vid tidig reaktivering av CMV efter HSCT.

Vid neutropeni orsakad av ganciclovir bör G-CSF övervägas.

3. Virafosc® (foscarnet) i.v.

Induktionsterapi (**obs pre-emptive terapi**): 60 mg/kg kroppsvikt x 2

Underhållsterapi: 90 mg/kg kroppsvikt x 1

Korrigerar dosering löpande efter njurfunktion – se tabell i FASS

Hydrera med 500 ml vätska i.v. före varje behandling, korrigerar för njurfunktion. Monitorera njurfunktion samt natrium, kalium, jon-Ca, magnesium och fosfat minst 3 gånger per vecka. Mer frekvent (ibland daglig) monitorering kan vara nödvändig för att styra substitutionsbehov.

4. Livtency® (maribavir) p.o.

Induktionsterapi 400 mg x 2.

Maribavir är registrerat för svårbehandlad CMV infektion/sjukdom som tidigare behandlats med ett eller flera antivirala terapier och genomgått stamcells- (eller organ-) transplantation, men ingår inte i högkostnadsskyddet.

Observera att ett flertal interaktioner finns med ett flertal läkemedel inkluderande ciklosporin och tacrolimus och att tät monitorering av koncentrationer krävs.

5. Vistide® (cidofovir)i.v. (licenspreparat)

Ej förstahandsterapi pga. nefrotoxicitet, även mindre väl dokumenterad effekt jämfört med ganciclovir.

Induktionsterapi: 5 mg/kg en gång i veckan under 2-(4) veckor

Underhållsterapi: 5 mg/kg var annan vecka

OBS! Samtidigt med cidofovir ges probenecid (Probecid®) och hydrering med 500 ml vätska i.v före varje behandling, se [Rxlist](#). Kontrollera njurfunktionen regelbundet. Observera att cidofovir har god effekt vid andra virala infektioner t.ex. adenovirus, vilket kan ha betydelse för behandlingsval då flera samtidiga virala reaktiveringar förekommer.

Behandling vid CMV sjukdom

1. Cymevene®, Ganciclovir® (ganciclovir) i.v. 5 mg/kg x 2 i 2–4 veckor
alternativt
2. Virafosc® (foscarnet) i.v. 60 mg/kg x 3 eller 90 mg/kg x 2 i 2–4 veckor

Efterföljande underhållsterapi, se pre-emptive terapi.

3. Livtency® (maribavir) 400 mg x 2. Observera FASS indikation, samt att läkemedlet ej ingår i högkostnadsskydd.
4. Vistide® (cidofovir) vg se ovan.

Vid behandlingssvikt av CMV sjukdom eller reaktivering

Bör diskuteras med infektionskonsult. Överväg virusspecifika T-celler och maribavir om svikt på konventionell behandling.

Specialfall

CMV-pneumonit och CMV retinit

Behandling i samråd med infektionskonsult.

I.v. ganciclovir + i.v. gammaglobulin 0,5 g/kg i 3 dagar därefter varannan dag i 14 d.

alternativt

I.v. foscarnet + i.v. gammaglobulin 0,5 g/kg i 3 dagar därefter varannan dag i 14 d.

CMV retinit

Oftast krävs mycket lång behandlingstid fr.a. då CD4+ T-celler kvarstår <50–100/μl.

Lokal injektion med ganciclovir eller med foscarnet vid ganciclovirresistens intravitreal ska övervägas.
Kontakta ögonläkare.

Diskussion med infektionskonsult rekommenderas inför varje terapiändring! Notera att maribavir har en låg penetrans till CNS och sannolikt även är mindre effektivt vid retinal sjukdom.

Riskfaktorer för sen CMV-infektion >3 mån

- Fortsatt positiv PCR-CMV
- Lymfopeni (<300/μl)
- Låga CD4 tal (<50/μl)
- Nedsatt CMV specifik cellmedierad immunitet (Specialanalys KITM CD4/CD8)

Övriga indikationer för CMV-monitorering och behandling

1. Alemtuzumab samt Idelalisib (Zydelig®)
Ökad klinisk observans och frikostighet med provtagning av CMV-PCR vid kliniska symtom.
2. Autolog HSCT, vissa patienter kan ha högre risk för CMV:
 - tidigare kraftig T-cells depression
 - konditionering innehållande fludarabin
 - konditionering innehållande ATG
 - långvarig behandling med kortison i hög dos
 - CD34+ - anrikad HSCT.

Ökad klinisk observans och frikostighet med provtagning av CMV-PCR vid kliniska symtom.

Efter autolog HSCT vid MS se nedanstående för information:

- [Cytodos Auto MS Cy ATG, HEM 14155](#)
- [Cytodos Auto MS BEAM ATG, HEM 14460](#)

CMV före allogen HSCT

Behandla CMV-sjukdom innan HSCT påbörjas. Vid CMV-reaktivering utan påvisad CMV sjukdom men med högt antal viruskopior >ca 5000 IE/ml ska behandling diskuteras med infektionskonsult innan konditionering påbörjas. I övrigt individuell bedömning.

Referenser

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2023-12-20 där inget annat anges.

[Cytodos Auto MS BEAM ATG, HEM 14460](#)

[Cytodos Auto MS Cy ATG, HEM 14155](#)

RX-list Inc. *Foscavir Drug Description*. Hämtad från <http://www.rxlist.com/foscavir-drug.htm>

RX-list Inc. *Vistide Drug Description*. Hämtad från <http://www.rxlist.com/vistide-drug.htm>

Dokumenthistorik

Författare: Karlis Pauksens, Heléne Hallböök.

2012-01-13 Version 1. Nytt dokument. XD131

2014-02-27 Version 2. Utgången giltighetstid. Uppdaterat länkar.

2016-02-22 Version 3. Tillägg omfattning, länk barndokument, CMV IgG neg patient och donator, justering pre-emptive beh hög risk, läkemedelsinfo cidofir, lokalbeh vid CMV retinit. Heléne Hallböök, Kristina Carlson, Merete Adegunle.

2016-12-29 Version 4 (1 i DocPlus). Nytt dokumentsystem med nytt id 13471 och ny versionsnumrering. Länk till dokumentet i Centuri.

2017-09-11 Version 5 (2). Innehåll överfört till DocPlus men ej faktagranskad.

2018-11-13 Version 6 (3). Utgången giltighetstid. Inget ändrat i rutinen.

2020-11-20 Version 7 (4). Ändringar i rubriker: Monitorering, Hög risk för CMV, Insättande av preemptiv..., Vid förnyad CMV-reaktivering, Dosering av antivirala läkemedel..., Vid behandlingssvikt, CMV-retinit, Riskfaktorer för sen CMV-infektion, Övriga indikationer för CMV-monitorering samt CMV före allogen HSCT:

2024-01-30 Version 8 (5). Tagit bort länk till barndokument. Mikrobiologi -> virologi. Monitorering: PCR de första 4 mån och minst 1 mån efter Letemovir utsatts. Insättande av preemptiv...: Ändrat i hög risk på nivå 200-<1000 IE/ml, borttaget om låg risk. Antivirala medel: Förtydligande om absorption, kontakt med lab, byte till maribavir, cidofovir samt kombinationsbehandling. Vid förnyad reaktivering: Överväga maribavir. Tagit bort om resistens. Observanda: Samtidig provtagning i blod samt svårbedömd CMV-PCR från tarmslemhinna då samtidig positiv titer finns i plasma. Dosering av antivirala...: 1. Tillägg fler preparat. Även oral lösning av valganciclovir. Dalvärde även vid terapissvikt. 2. Tillägg fler preparat. 3. Virafosc, borttaget "licenspreparat". Förtydligande om pre-emptive terapi. Korrigering av dos. 4. Nytt tillägg om maribavir. 5. Vistide: cidofir god effekt på andra virala infektioner. Behandling vid CMV: Tillägg preparatnamn. Tillägg maribavir. CMV retinit: Maribavir har låg penetrans till CNS. CMV före allogen HSCT: Borttaget 10000. Reviderad/granskad av: Heléne Hallböök, Mia Furebring, Amelie Kinch, Kåre Bondeson, Kristina Carlson, Merete Adegunle.