

Senast reviderat: 2025-01-13 Rev 7

Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation

Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Överläkare

Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C5-2 Cytomegalvirus (CMV) -infektion och -sjukdom efter allo-HSCT och CAR-T cellsbehandling

Revideringar i denna version

- Nytt namn på rutinen och nytt avsnitt om CAR-T cellsbehandling
- Ny provtagningsrutin för CMV-serologi (minst 2 prover)
- Prov för kvantitativ PCR precis före transplantation
- Letermovirprofylax från dag +1 till alla patienter som är CMV-positiva
- Modifierad behandlingsalgoritm vid refraktär sjukdom

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
6	2201	Förtydligande att rutinen gäller visa patienter som genomgått autolog HSCT. Ny beslutsgräns och enhet (IU/mL) p.g.a ny analysmetod. Utvidgat avsnitt om profylax med letermovir.	Jan-Erik Johansson
5	1912	allo-SCT utbytt mot allo-HSCT i rubrik och i Rutinen Revisionshistoria samt numrering av kapitel tillagda enligt mall i S2	Jan-Erik Johansson
4	1902	Ny möjlighet till profylax (letermovir) och behandling (virusspecifika T-celler) i vissa utvalda fall. Förtydligande att detta PM enbart gäller patienter som genomgår allogen SCT.	Jan-Erik Johansson
3	1511	Avsnitt om telefonsvar på CMV PCR har tagits bort eftersom det inte längre är aktuellt.	Jan-Erik Johansson
2.1	1211	Uppdatering är gjord avseende provtagning och provsvar.	Jan-Erik Johansson
1.1	0912	Första utgåvan av dokumentet	Jan-Erik Johansson

Granskare

Mikael Lisak, överläkare

Krista Vaht, överläkare

Innehåll

1	Bakgrund	3
2	Provtagning	3
3	Screening	4
4	CMV-profylax	4
4.1	Farmakologisk primärprofylax	4
4.2	Farmakologisk sekundärprofylax	5
5	Behandling av CMV-infektion (DNAemi)	5
6	Refraktär CMV-infektion/sjukdom	6
6.1	Figur 1	7
7	Recidiverande CMV-infektion	7
8	Behandling och diagnostik av CMV-sjukdom	8
8.1	CMV-pneumoni	8
8.2	CMV-enterit	8
8.3	CMV-retinit	8
8.4	CMV-encefalit	8
9	CMV hos CAR-T-cells-behandlade patienter	9
9.1	Screening	9
9.2	Behandling och profylax	9
10	Referenser	9

1 Bakgrund

Rekommendationerna i denna Rutin gäller för patienter som genomgår allogen HSCT samt för patienter som genomgått autolog HSCT med ATG i konditioneringen (f.n. MS och systemisk scleros).

CMV-sjukdom ("end organ disease") är en allvarlig komplikation hos allo-HSCT patienter och definieras som symptom som kan hänföras till CMV samt påvisande av CMV i biopsi från drabbat organ.

Begreppet **CMV DNAemi** avser påvisande av CMV-DNA i blod eller serum och brukar ofta likställas med begreppet **CMV-infektion** även om det senare är ett vidare begrepp som även inkluderar påvisande av CMV med annan teknik än PCR från vävnad eller från andra kroppsvätskor än blod.

Begreppet **kliniskt signifikant CMV infektion** används ofta i läkemedelsstudier och brukar avse både CMV-sjukdom och CMV DNAemi av sådan grad att behandling anses indicerad (se nedan). I denna rutin avses med detta begrepp i första hand CMV DNAemi på sådan nivå att behandling anses indicerad (se nedan).

Påvisande av CMV i blod med PCR-teknik (CMV DNAemi) inträffar hos ca 40 % av patienter "at risk" om profylax inte ges och hos ca 15 % om profylax med letermovir ges. När både patient och donator är sero-negativa föreligger betydligt lägre risk för CMV-DNAemi vid användning av leukocytreducerade blodprodukter. Första infektion sker vanligen inom 3-6 månader efter Tx.

Manifestationer av CMV-sjukdom kan vara feber, benmärgsdepression, leverpåverkan, gastrointestinala symptom/manifestationer (ulcerationer, diaréer) eller pneumoni med hög mortalitet.

Hos patienter med välmatchad donator är incidensen i dagsläget knappt 2 %. Matchning av sero-status (Ig-G antikroppar mot CMV) mellan patient och givare bör eftersträvas och kombinationen CMV- positiv patient och CMV-negativ donator bör om möjligt undvikas vid URD med myeloablative konditionering.

2 Provtagning

Alla patienter som kan bli kandidater för allo-HSCT *skall*:

- provtas för **CMV (Ig-G) vid minst 2 tillfällen** före transplantation.
 1. Dels vid diagnos (före första transfusion och/eller behandling med gammaglobulin). Om det saknas provtagning från diagnostillfället bör möjligheten för analys på fryst prov undersökas
 2. Så nära inpå transplantationen som möjligt (1-2 veckor före konditioneringsstart).
- provtas för CMV med **kvantitativ PCR för CMV-DNA i totalblod nära inpå/före transplantation (1-2 v)**.

CMV-positivitet föreligger om: IgG-positiv före första transfusion och/eller positiv PCR före transplantation eller positiv IgG före transplantation hos patient där prov före första transfusion saknas.

CMV-negativitet föreligger om prov för IgG före första transfusion och strax före transplantation samt CMV-PCR är negativa. Vid oklart CMV-status görs en individuell bedömning.

3 Screening

Alla patienter, oavsett CMV-status hos patient respektive donator följs en gång/vecka fram till tre månader efter allo-HSCT (6 veckor för auto-HSCT) med **kvantitativ PCR för CMV-DNA i totalblod**. Pre-emptiv ("förebyggande") antiviral behandling skall sättas in vid fynd av $\geq \log_{10} 2,6 \text{ IU/mL}$.

Om provet är över denna gräns och behandling sätts in behövs ingen ytterligare provtagning utöver veckoprov.

Om behandling av någon anledning inte sätts in skall nytt prov tas inom 2-3 dygn. Behandling kan ibland bli aktuell vid lägre nivåer enligt ovan i vissa högrisksituationer (se nedan) om CMV-nivån stiger snabbt ($>0,5 \log_{10}$). Även patienter som står på letermovirprofylax (se nedan) monitoreras enligt ovan.

Patienter som inte reaktiverat CMV de första tre månaderna och som *inte* har steroidbehandlad GvHD behöver normalt inte följas ytterligare. Dock är fortsatt eller återupptagen monitorering i ytterligare 3 månader indicerad (vanligen varje eller varannan vecka) i vissa högrisksituationer:

- om patienten haft tidigare behandlingskrävande CMV-reaktivering eller CMV-sjukdom
- om behandlingskrävande GvHD (systemisk behandling) el efter DLI
- om hög kortisondos ($> 20 \text{ mg}$ prednisolon) oavsett indikation
- kvarstående immunbrist (t.ex. mycket låga CD4-nivåer)
- om haplotransplantation eller mis-match URD

4 CMV-profylax

Alla blodprodukter utom färskfrusen plasma skall vara leukocytreducerade.

4.1 Farmakologisk primärprofylax

Preparatet **letermovir (Prevymis®)** har i en randomiserad profylax-studie visat effekt avseende risken att utveckla CMV-infektion samt minskat total mortalitet men inte minskad risk att utveckla CMV-sjukdom.

Det rekommenderas att ge profylax mot reaktivering **till patienter som är CMV-positiva** (IgG) från dag +1 till ca dag +100. Dosen är 240 mg x 1 om samtidig behandling med ciklosporin och 480 mg x 1 om ciklosporin inte ges.

Hos vissa patienter som bedöms ha hög risk för sen CMV-reaktivering (tex. haplo, mismatch, GVH-profylax med ATG eller Campath eller pågående systemisk kortisonbehandling mot GVHD) kan profylax förlängas upp till dag +200 efter transplantation.

Vid "kliniskt signifikant" CMV DNAemi ($\geq \log_{10} 2,6 \text{ IU/mL}$) under pågående profylax med letermovir, avbrytes profylaxen och påbörjas behandling. Påvisande av CMV-PCR i blod under pågående profylax med letermovir behöver dock inte alltid vara uttryck för infektion. Vid låg nivå/gränsvärde av CMV-PCR hos i övrigt stabil patient tas därför i första hand ett nytt prov inom 1 vecka och behandling startas eventuellt vid stigande nivå.

Fall av positiv CMV-PCR hos patienter som står på letermovirprofylax bör diskuteras med BMT-öl och provtagning för resistensbestämning bör övervägas (se under refraktär sjukdom).

Letermovir *skall inte* användas som behandling av CMV (varken infektion/DNAemi eller sjukdom) pga. hög risk för resistensutveckling.

Vid användande av letermovir, som är CMV-specifikt, står patienten kvar på aciklovirprofylax. Vid långtidsbehandling förordas skärpt uppmärksamhet på biverkningar, främst leverbiverkan. Signifikanta interaktioner finns med bl.a ciklosporin A och vorikonazol som kräver dosanpassning. För dosering och interaktioner se FASS respektive Janusinfo.

4.2 Farmakologisk sekundärprofylax

Letermovir bör övervägas till patienter som inte fått primärprofylax men som efter transplantation haft CMV-sjukdom samt till patienter som haft en behandlingskrävande CMV-infektion (CMV DNAemi), men först efter att de blivit CMV-PCR negativa.

5 Behandling av CMV-infektion (DNAemi)

Vid kliniskt signifikant CMV-infektion ges behandling under 14 dagar. När det är möjligt bör även immunsuppressionen minskas.

Nedanstående behandling påverkas inte av huruvida patienten stått på letermovirprofylax eller inte. Dock sätts letermovirprofylax alltid ut vid start av behandling.

Förstahandsval är po *valganciklovir* 900 mg x 2 *eller* om patienten inte kan ta tabletter eller vid uttalade diarréer/tarm GVHD iv ganciclovir 5 mg/kg x 2.

Foscarnet är ett likvärdigt förstahandsval, i synnerhet vid infektion före stabilt margslag och/eller vid uttalad cytopeni men kan vara olämpligt vid nedsatt njurfunktion. *Foscarnet* ges i dosen 60 mg/kg x 2 IV tillsammans med hydrering, minst 500 ml/dos. Elektrolyter och njurfunktion följes noga och behandling sker som regel ineliggande.

Andrahandsval är maribavir (Livtency®) som kan övervägas som ett alternativ till *foscarnet* eller *valganciklovir/ganciklovir* när uttalad cytopeni (ANC < 0,5 och/eller TPK < 20) och/eller försämrad njurfunktion gör behandling med något eller bägge dessa preparat olämpligt. Maribavir ges po i dosen 400 mg x 2.

Patienter som är fortsatt PCR-positiva efter 14 dagar kan i vissa fall ges underhåll med *valganciklovir* i halv behandlingsdos (450 mg x 2) *eller* *ganciclovir* 5 mg/kg x 1 *eller* *foscarnet* 90 mg/kg x 1 måndag – fredag i ytterligare 2 veckor. Maribavir har ingen effekt mot herpes eller varicellae och därför kvarstår patienten på aciklovirprofylax under behandling med maribavir. Det finns i dagsläget ingen fastställd behandlingstid för maribavir men vanligtvis är det primära behandlingsmålet symptomfrihet och/eller negativ PCR för CMV-DNA i totalblod.

Vid kliniskt signifikant CMV-infektion efter dag +100, i synnerhet i avsaknad av högriskkriterier för CMV, kan man på individuell indikation avvakta med behandling och monitorera. Diskutera med BMT-öl.

6 Refraktär CMV-infektion/sjukdom

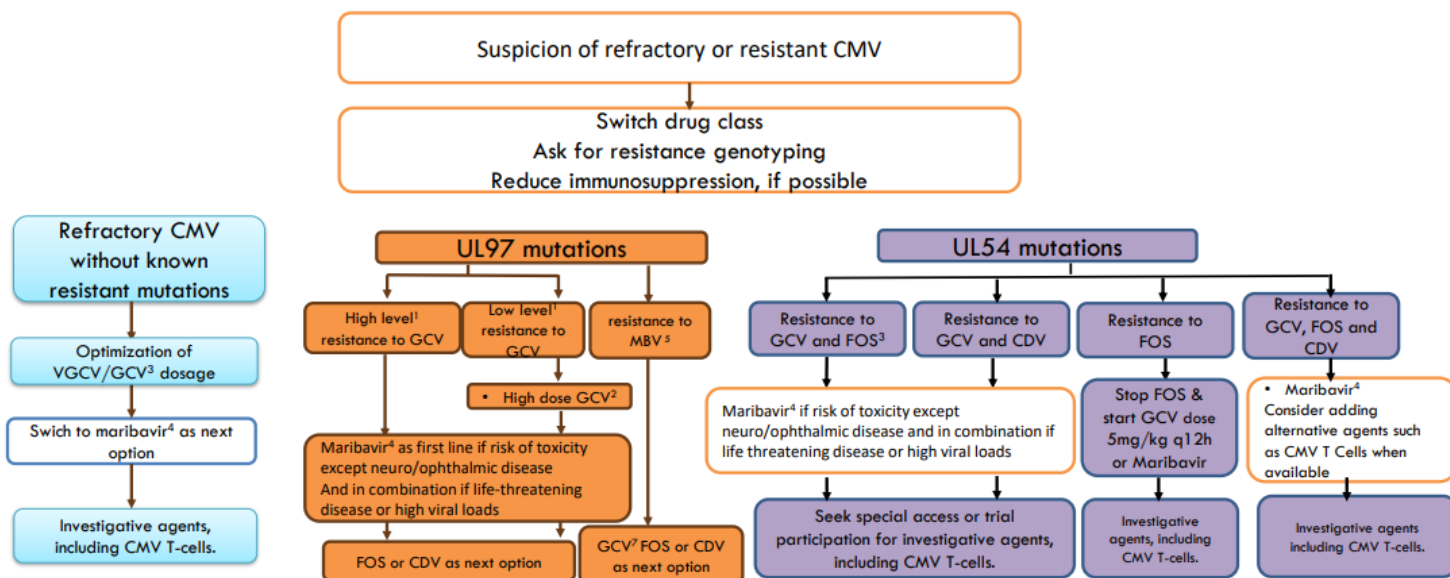
Behandlingsrefraktäritet kan misstänkas vid: $>1 \log_{10}$ ökning efter 2 veckors *adekvat* behandling, utebliven minskning med $>1 \log_{10}$ efter 3 veckors behandling eller CMV-sjukdom som förvärras kliniskt efter 2 veckors behandling. Över hälften av refraktära infektioner drivs av uppkomsten av nya resistent virusstammar.

Åtgärder: (se även Fig 1):

1. Minska om möjligt den immunosuppressiva behandlingen.
2. Begär resistensbestämning (gensekvensering PCR lab)
3. Utan att vänta på svar enligt punkt 2:
 - i. Säkerställ adekvat dosering och absorption av given behandling (oftast PO valganciclovir). Om inadekvat (för låg) dos överväg doshöjning och om misstanke om bristande resorption överväg övergång till iv behandling.
 - ii. Byt behandlingsgrupp (från valganciclovir/ganciclovir till foscarnet eller tvärtom)
4. Om 3i-ii ej aktuellt: Starta **maribavir** i dosen 400 mg x 2 *eller* (i synnerhet om inlaggande patient) **foscarnet IV 60 mg/kg x 2**.
5. När svar på resistensbestämning: Överväg behandlingsbyte baserat på mutationsstatus
Vid påvisad **maribavirresistens** (främst vid UL97 mutationer). Överväg **foscarnet** eller **cidofovir**. Cidofovir har lång halveringstid och biverkningarna omfattar risk för neutropeni och njurskada och cidofovir är kontraindicerat vid uttalad kreatininstegring och/eller proteinuri. Dosering är 3-5 mg/kg x 1/vecka de första tre veckorna (dag 0, 7, 14) följt av underhållsbehandling med 3 mg/kg var 14:e dag från och med dag 28.
 - i. Två gram probenecid ges peroralt tre timmar före cidofovir
 - ii. En liter NaCl ges under en timme omedelbart före start av cidofovir
 - iii. Cidofovir blandas i 100 ml NaCl och ges som infusion under en timma
 - iv. Ett gram probenecid ges två timmar efter avslutad cidofovir
 - v. Ytterligare tre gram probenecid ges åtta timmar efter avslutad cidofovir
6. Vid behandlingsrefraktär infektion trots ovanstående: **Virusspecifika T-celler**

6.1 Figur 1.

Refractory and resistant CMV algorithm



1. Low-level resistance to GCV : mutations that increase IC50 more than 2-fold and less than 5-fold. High level resistance is more than 5-fold
2. High dose GCV- 7.5mg-10mg/kg q12h as tolerated if CMV disease not present.
3. GCV: Ganciclovir, VGCV: Valganciclovir, FOS: Foscarnet, CID: cidofovir, MBV: Maribavir
4. Maribavir : check for preexisting resistance mutations by resistance genotyping
5. If given as first line treatment
6. Alternative agents: leflunomid or artesunate, donor lymphocytes (under evaluation or other CMV-activated T-cells...)
7. Check for infrequent but possible cross-resistance

7 Recidiverande CMV-infektion

Patienter som har varit PCR-negativa men som recidiverar kan behandlas igen med valganciklovir/ganciclovir eller foscarnet.

Profylax med letermovir bör övervägas efter uppnådd PCR-negativitet till patienter som haft en behandlingskrävande CMV-reakivering/DNAemi (se under profylax).

8 Behandling och diagnostik av CMV-sjukdom

Diagnosen CMV-sjukdom ställs på bevisad organmanifestation av CMV t.ex. på tarmbiopsi samt symptom förenliga med CMV-sjukdom.

Behandlingsalgoritmen är densamma som för CMV infektion enligt ovan. Några speciella överväganden:

8.1 CMV-pneumoni

Diagnos baseras på röntgenologiska och kliniska tecken på pneumoni i kombination med påvisande av CMV (t.ex. virusisolering el snabbodling) i lungbiopsi (säker diagnos) eller virusisolering/snabbodling alternativt positiv PCR från BAL-vätska (sannolik/trolig). Negativ PCR från BAL-vätska utesluter i princip diagnosen.

Behandling sker med iv ganciclovir 5 mg/kg x 2 i 3 veckor tillsammans med gammaglobulin 500 mg/kg varannan dag i minst 10 dagar. Vid neutropeni (ANC < 0,5) ges foscarnet 60 mg/kg x 3 med gammaglobulin.

Om svikt på denna behandling sätts maribavir in. Om maribavirresistens övervägs cidofovir 3-5 mg/kg/vecka.

8.2 CMV-enterit

CMV-enterit diagnos genom GI symptom samt endoskopiskt påvisande av ev. mukosaerosioner (säker) samt påvisande av CMV i tarm-biopsi.

Behandling sker med ganciclovir eller foscarnet enligt ovan utan gammaglobulin. Risken för biverkningar avgör preparatval. Maribavir vid behandlingssvikt och ev cidofovir vid maribavirresistens.

8.3 CMV-retinit

CMV-retinit förekommer ofta isolerat och sent i förloppet (efter 3 månader) och kan vara delfenomen i IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrom). Retinit kan behandlas med intravitreal injektion av ganciclovir eller foscarnet. **Cidofovir** är ett alternativ vid retinit. Maribavir skall **inte** användas vid CMV-retinit.

8.4 CMV-encefalit

CMV-encefalit behandlas med foscarnet (60 mg/kg x 3) som har bättre penetration till CNS än ganciclovir.

Behandlingstid minst 14 dagar-3 veckor.

Behandling med virusspecifika T-celler kan övervägas vid svår CMV-sjukdom som är resistent mot farmakologisk behandling. Samordning av sådan celltillverkning sker tillsammans med stamcellslaboratoriet.

9 CMV hos CAR-T-cells-behandlade patienter

9.1 Screening

- CMV-monitorering behöver enbart utföras hos patienter som är CMV-seropositiva innan CAR-T
- CMV-seropositiva bör provtas för CMV "viral load" med **kvantitativ PCR för CMV-DNA i totalblod nära inpå/före lymfodepletion (1-2 v)**. Vid tecken på CMV-replikation rekommenderas regelbunden och tät monitorering (2 ggr/vecka)
- Riskfaktorer för CMV-reakivering efter CAR-T-cellsinfusion är CRS grad 3-4, kortikosteroidbehandling >3 dagar, ihållande lymfopeni <200/μl eller behandling med ≥ 2 immunhämmande preparat. Dessa patienter bör betraktas ha en högrisk för CMV-reakivering
- Monitorering för CMV, utöver vid CMV-replikation, bör ske upp till 6 veckor efter CAR-T-cellsinfusion hos högrisk-patienter

9.2 Behandling och profylax

- Pre-emptive anti-viral behandling kan övervägas vid "hög nivå" ($\geq \log_{10} 2,6$ IU/mL) /snabbt ökande ($>0,5 \log_{10}$).nivåer av CMV i blod. Om behandling sätts in behövs ingen ytterligare provtagning utöver veckoprov. Om behandling inte sätts in skall nytt prov tas inom 2-3 dygn.
- Profylax med letermovir rekommenderas inte
- I nuläget är det osäkert om huruvida CAR-T-cellsprodukter riktade mot olika antigen har samma risk för CMV-reakivering. Därför rekommenderas samma handläggningsstrategi oavsett CAR-T-cellsprodukt.

10 Referenser

Tomblyn et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009)

F.M. Marty et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *NEJM* 2017

Ljungman 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). *Lancet Infect Dis* 2019.

Cassaniti et al. Positive HCMV DNAemia in stem cell recipients undergoing letermovir prophylaxis is expression of abortive infection. *Am Journal of Infection* 2020.

Goldsmith et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood* 2021

Russo et al. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematology* 2024

Portillo et al; Revisiting Cytomegalovirus Serology in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients, *Clin Infect Dis* 2024; 78: 423-42

Sayyed et al; Impact of cytomegalovirus (CMV) seroconversion pre-allogeneic hematopoietic cell transplantation on posttransplant outcomes, *European Journal of Haematology* 2024