

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2026-02-17

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2028-02-16

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

SCT - CMV

Revideringar i denna version

Ersätter tidigare version 8 från 2023-11-23. Ändringar i denna riktlinje är att Letermovir nu är godkänt för barn >15 kg. Tillägg i texten att profylax mot herpes/varicella zoster måste ges i kombination med Letermovir. Justering av texten avseende Ivlg vid CMV pneumoni. Uppdaterade referenser.

Bakgrund/Syfte

I detta PM ges riktlinjer för screening, profylaktisk behandling och behandling av cytomegalovirus (CMV) reaktivering och sjukdom efter allogent stamcellstransplantation.

CMV-sjukdom är en allvarlig komplikation hos allogent transplanterade patienter. Symptom vid CMV-sjukdom är feber, benmärgsdepression, leverpåverkan, gastrointestinala symptom (ulcerationer, diarré), retinit, encefalit och/eller pneumoni. Pneumoni är förenat med hög mortalitet.

Asymptomatisk reaktivering (infektion) av CMV inträffar hos minst 40 % av allogent transplanterade patienter, vanligen mellan 3 veckor och 4 månader efter transplantationen. Patienter som genomgått transplantation med reducerad konditionering och patienter som haft reaktivering av CMV de första 3 månaderna efter transplantationen löper risk att utveckla sena CMV-infektioner (= efter 4 månader).

Övervägande i samband med val av donator

En viktig riskfaktor för CMV-aktivering och sjukdom är om patienten och donatorn har haft CMV eller inte. Om flera givare finns till patienten skall man om möjligt ta hänsyn till om givaren haft CMV eller inte.

- Är patienten CMV-negativ, dvs. saknar antikroppar mot CMV, skall om möjligt väljas en donator som också är CMV-negativ.
- Är patienten CMV-positiv väljs i första hand en CMV-positiv donator.

Arbetsbeskrivning

CMV-diagnostik

Regelbunden screening för CMV möjliggör tidig diagnos av asymptomatisk reaktivering. Koncentrationen av CMV i serum mäts med en kvantitativ PCR-metod. Resultatet anges som 10-log av IU/mL provmaterial.

Provet tas i ett rör utan tillsatser (serumrör) och skickas till avdelningen för virologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset (tel. 24666). Dessa prover analyseras måndag-lördag. För snabbast svar ska provet ankomma till virologi senast kl. 10.00.

Screening av patienter efter SCT

- Alla patienter följs med provtagning för CMV mätt med kvantitativt PRC en gång/vecka fram till 3 månader efter stamcellstransplantation (SCT).
- Patienter som inte reaktiverat CMV under de första 3 månaderna och som inte har en steroidbehandlad GvHD behöver normalt inte följas ytterligare.

- Patienter som transplanterats med haploidentisk donator provtas 2 gånger/vecka minst fram till 3 månader efter SCT, därefter glesare
- Om antalet CMV-kopior i serum överstiger 2,5 log IU/mL ska ett nytt prov kontrolleras om möjligt inom 72 timmar efter att det positiva provet togs. Pre-emptiv (förebyggande behandling) får övervägas om antalet kopior vid andra tillfället för provtagning ökat. Om antalet kopior vid första provtagningen överstiger 3,0 log IU/ml bör behandlingen påbörjas innan svar på det andra provet anlänt.

Diagnos av CMV-sjukdom

CMV-sjukdom definieras som symptom som kan härledas till CMV samtidigt som signifikant fynd av CMV i blod (serum), tarm eller lever (med biopsi) föreligger. En organmanifestation av en CMV-infektion, t ex i tarm, CNS eller lungor kan påvisas med virusisolering, PCR-teknik eller vid förekomst av typiska CMV-infekterade celler vid mikroskopisk undersökning av BAL-vätska, tarmbiopsi eller likvor. Fynd av CMV enbart i bronchoalveolärt lavage (BAL) är ofta ospecifikt, men kan i vissa fall föranleda behandling. Identifiering av CMV med PCR-teknik i BAL-vätska har ett lågt positivt prediktivt värde, medan ett negativt fynd utesluter CMV-pneumonit. Notera att positivt fynd av CMV med PCR-teknik i BAL-vätska i avsaknad av kliniska symptom inte räcker för att ställa diagnosen CMV-pneumonit. Däremot bör ett positivt fynd av CMV med PCR-teknik i likvor föranleda att diagnosen CMV-encefalit övervägs.

Behandling

Profylaktisk behandling

Under första året efter en stamcellstransplantation skall alla blodprodukter som används vara leukocytfiltrerade och bestrålade. Detta under en längre tid om GvH eller andra tecken på markant försenad immunologisk återhämtning finns. Patogenfria trombocyter används om sådana finns tillgängliga.

- Profylaktisk behandling med i första hand Valaciclovir (Valtrex®) i dosen 10 - 20 mg/kg x2, ges under 12 månader efter transplantationen. För små barn finns för närvarande inga dosrekommendationer i FASS. Följande doser har använts i kliniska studier:

<40 kg alt <12 år: 250 mg x2;

>40 kg alt >12 år: 500 mg x2

Till små barn ges profylaktisk behandling med aciclovir (Zovirax®) i dosen 20 mg/kg x2, maxdos 800 mg x2

- Om patienten har en pågående GvHD eller har genomgått en CMV-infektion kan tiden för profylaxbehandling behöva förlängas.
- Profylax med Valganciclovir (Valcyte®), i dosen 16 mg/kg x1, max 900 mg x1 po kan övervägas till särskilt känsliga patienter som t.ex haploidentiskt transplanterade eller som sekundärprofylax vid t.ex svår GvHD.
- Letermovir (Prevymis®) är numera godkänd som profylax mot CMV hos barn >15 kg och kan påbörjas på transplantationsdagen eller senast 28 dagar efter HSCT. Finns som tabletter och intravenös beredning. Profylax bör fortsätta till 100 dagar efter HSCT. För dosering vg se FASS, dosering mste justeras om samtidig Ciklosporin används. Letermovir är specifikt mot humant CMV och är verkningslöst mot andra herpesvirus vilket gör Letermovir måste kombineras med annan profylax mot t ex herpes simplex virus och varicella zoster virus.

Pre-emptiv behandling

Vid stigande antal viruskopior i serum ges behandling med ganciclovir eller valganciclovir.

- Förstahandsmedel är Ganciclovir (Cymevene®), 5 mg/kg x2. Vid långsamt stigande kopior hos en patient som i övrigt är välmående och ej sjukhusbunden kan även valganciclovir (Valcyte®) användas i dosen 16 mg/kg x2, max 900 mg x2.
- Maribavir (Liventcity®) är godkänt hos vuxna för behandling av CMV och kan övervägas till äldre tonåringar.

- Foskarnet finns registrerat för vuxna och kan användas vid utvecklad resistens mot Ganciclovir. Kan ges i dosen 60 mg/kg x 3 eller 90 mg x 2 vid nedsatt njurfunktion Foskarnet ska endast ges då patienten är välhydrerad (500 ml/m² på 3 timmar). Infusionerna ska ges på sjukhus. Elektrolyter och njurfunktion följs noga under behandlingen. Körschema finns för administrering.
- Efter 14 dagars behandling ges underhållsbehandling i ytterligare 14 dagar med Valganciclovir (Valcyte®) i dosen 16 mg/kg x 1 po. Som alternativ kan Ganciclovir (Cymevene®) i dosen 5 mg/kg x 1 eller foscarnet i dosen 90 mg/kg x1.

Refraktär CMV-reaktivering

Patienter som inte blir PCR-negativa för CMV efter 4 veckors behandling med Ganciclovir eller Foskarnet sägs ha en refraktär CMV-infektion. Vissa stammar av CMV kan utveckla mutationer som är förenade med resistens mot Ganciclovir och/eller Cidofovir.

Då misstanke om resistensutveckling finns bör patienten diskuteras med infektionsspecialist. Resistensbestämning kan efterfrågas hos virologen. Koncentrationsbestämning görs via Klinisk Farmakologi, Karolinska (provtagningsanvisning i provtagningsspärm).

Behandling med virusspecifika T-celler kan övervägas vid refraktär CMV reaktivering som är resistent mot annan farmakologisk behandling. Vg se Riktlinje SCT-Virusspecifika T-celler

Behandling av CMV-sjukdom

1. CMV-pneumoni behandlas med Ganciclovir (Cymevene®), i minst 14, helst 21, dagar. Därtill har man traditionellt även gett immunoglobulin (Kiovig®) 500 mg/kg varannan dag i minst 10 dagar. Effekten av Ivlg tillägg är dock inte säkert bevisad. CMV specifikt immunoglobulin kan övervägas i svåra fall (Cytotect CP 100 E/ml, beställs från Tyskland via apoteket). Underhållsbehandling med Ganciclovir ska ges efter avslutat behandling.

- Neutropena patienter behandlas med filgrastim (Neupogen®).
- Vid grav neutropeni under Ganciclovirbehandling trots filgrastim kan behandlingen bytas till Foskarnet eller Cidofovir
- Alternativ behandling som kan övervägas vid behandlingssvikt med de tidigare alternativen är en kombination av Ganciclovir och Foskarnet eftersom resistensutveckling finns dokumenterad för samtliga CMV-läkemedel

2. CMV-encefalit behandlas med Foskarnet då detta preparat har bättre penetration till CNS än ganciclovir.

3. CMV-enterit, -hepatit, -retinit behandlas med Ganciclovir eller Foskarnet enligt ovan. Behandling med immunoglobulin har ingen bevisad effekt vid dessa indikationer. Kombinationsbehandling med Ganciclovir + Foskarnet eller byte till Cidofovir kan övervägas vid behandlingssvikt.

Behandling med virusspecifika T-celler kan övervägas vid svår CMV sjukdom som är resistent mot annan farmakologisk behandling. Vg se Riktlinje SCT-Virusspecifika T-celler

Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har kvalitetssjuksköterskan. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig ansvarar för uppföljning/revision av innehållet i riktlinjen. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

Kunskapsöversikt

1. Nadal D, Leverger G, Sokal EM, Floret D, Perel Y, Leibundgut K, Weller S. An investigation of the steady-state pharmacokinetics of oral valacyclovir in immunocompromised children. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S123-30.
2. Lilleri D, Gerna G, Furoione M, et al. Use of DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of pre-emptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared to qualitative pp65 antigenemia. *Blood* 2007;119:2757-2760
3. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2011;25(1):151-169. doi:10.1016/j.hoc.2010.11.011.
4. Hiskey L, Madigan T, Ristagno EH, Razonable RR, Ferdjallah A. Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients: A review. *Front Pediatr.* 2022 Nov 23;10:1039938. doi: 10.3389/fped.2022.1039938.
5. Groll AH, Danziger-Isakov L, Gefen A, Fraser CJ, Schulte JH, Bielora B, Karras NA, Bueno D, Shaw PJ, Broyde N, Haber B, Gilbert CL, Patel M, McCrea JB, Badshah C. Cytomegalovirus prophylaxis with letermovir in pediatric (birth to <18 years of age) hematopoietic cell transplant recipients: pharmacokinetics, efficacy, and safety results of a Phase 2b study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025 Oct;69(10):e0042025. doi: 10.1128/aac.00420-25. Epub 2025 Aug 18. PMID: 40824644; PMCID: PMC12486802.

Granskare/arbetsgrupp

Elin Öfverberg, barnsjuksköterska, Barncancercentrum

Information om handlingen

Handlingstyp: Riktlinje verkställighet

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14),
Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-137

Version: 9.0

Giltig från: 2026-02-17

Giltig till: 2028-02-16