

Farmakologisk behandling av cytomegalvirusinfektioner – uppdaterad rekommendation

Nedanstående rekommendation utarbetades vid ett expertmöte som anordnades den 10 september 2009 av Läkemedelsverket i samarbete med Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV). För utförlig information inom respektive område hänvisas till bakgrundsdocumentationen.

Huvudbudskap

- Förbättrad diagnostik, särskilt kvantitativ realtids-PCR, möjliggör uppdatering och ändring av nuvarande profylax- och behandlingsstrategi vid CMV-infektion.
- Ett nytt antiviralt medel mot CMV, valganciklovir, har godkänts sedan föregående rekommendation om farmakologisk behandling av CMV-infektioner. Valganciklovir rekommenderas för profylax, preemtiv behandling och behandling av sjukdom med lindriga till måttliga symtom hos organtransplanterade.
- Behandling med intravenöst ganciklovir bör övervägas till barn yngre än fyra veckor med kongenital CMV-infektion och CNS-symtom.
- Vid CMV-retinit rekommenderas behandling med valganciklovir/ganciklovir. Cidofovir ska endast användas då dessa läkemedel bedömts vara olämpliga.

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 okarakteristisk 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 sjukdomar av varierande svårighetsgrad ses vid både primära och reaktiverade infektioner.

Idag finns ett flertal antivirala medel som är aktiva mot CMV. Diagnostik, behandling och monitorering av behandlingen är komplex och behovet av riktlinjer är därför stort.

Etiologi och epidemiologi

CMV (humant herpesvirus 5) är ett beta-herpesvirus. Herpesvirus är höljeförsedda DNA-virus som etablerar livslång persistens/latens efter infektion.

Många olika cellslag kan infekteras av CMV, och makrofager och monocyter utgör en reservoar. CMV-genomet är cirka 250 000 baspar stort och kodar för över 200 proteiner. Virus inaktiveras lätt och är därför känsligt för bland annat provtransport.

Prevalensen av CMV-antikroppar hos befolkningen varierar mellan olika länder, samhällsklasser och åldersgrupper. Variationen anges från 50 till 95 %. I Sverige har 30–40 % av barn vid ett års ålder antikroppar mot CMV, medan motsva-

rande siffra för fertila kvinnor/medelålders och personer > 60 år är 70 % respektive 80 %. Kongenital CMV-infektion är vanligt förekommande. I Sverige beräknas årligen ungefär 1/500 barn, det vill säga cirka 200 barn totalt, födas med kongenital CMV-infektion.

CMV smittas via olika kroppsvätskor såsom urin, saliv, sädesvätska, cervixsekret och bröstmjölk. Närbkontakt krävs för smittöverföring. Andra viktiga smittvägar är via blodtransfusion och organtransplantation. Om blodprodukter leukocytfiltreras är dock risken för överföring mycket liten. Mor-till-barn-smitta kan ske såväl under graviditet som vid förlossning och amning. Hos kongenitalt och postnalt 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.

Klinik

Smitta från mor till barn

CMV kan överföras transplacentärt, perinalt eller postnalt (exempelvis vid amning). Den intrauterint förvärvade (kongenitala) infektionen, som är betydligt ovanligare än peri-postnatal infektion, utgör dock det huvudsakliga kliniska problemet. Symtombilden vid CMV-infektion hos den gravida kvinnan skiljer sig inte från den som ses hos i övrigt friska vuxna personer. Både primär och sekundär (aktivering eller reinfektion) maternell infektion kan överföras till barnet under hela graviditeten. Störst risk för transplacentär smittöverföring till fostret/barnet föreligger om modern får

en primär CMV-infektion. Risken 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 allvarliga skador är sannolikt störst tidigt under graviditeten, men svårighetsgraden av CMV-infektionen hos barnet kan inte helt relateras till tidpunkten för smittöverföringen.

Hos majoriteten (85–90 %) av CMV-infekterade nyfödda barn förlöper den kongenitala infektionen asymtomatiskt och har då oftast god prognos, men hos cirka 10–15 % utvecklas dock bestående handikapp. Hörselskada är vanligast men även neurologisk funktionsstörning förekommer.

Tio till femton procent av kongenitalt CMV-infekterade barn har lindriga till svåra symtom i nyföddhetsperioden. De kliniska manifestationerna innefattar prematurfödsel, tillväxthämning, cerebrala skador med förkalkningar samt generaliserad infektion med hepatosplenomegali, ikterus, trombocytopeni och hudblödningar. Mera ovanligt är ögonengagemang och mikrocefali. En betydande andel (cirka 20 % i ett svenskt material, mer än 50 % i en amerikansk undersökning) av de neonatalt symtomatiska barnen får permanenta skador. Kvarstående neurologiska skador inkluderar sensorineural hörselnedsättning, synnedsättning, cerebral pares, mental retardation och epilepsi i kombination eller som enskild funktionsnedsättning. CMV-infektioner har visats vara 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 genom analys av CMV från PKU-prov.

Primär CMV-infektion under tidig graviditet utgör ingen klar abortindikation. Kunskapsutvecklingen inom området är snabb, varför samråd med obstetriker, infektions- eller barnläkare som har erfarenhet inom CMV-området rekommenderas.

Smitta till barnet via sekret i förlossningskanalen, eller post partum via bröstmjolk, ger sällan några symtom/skador hos fullgångna barn. Hos underburna barn (< vecka 30) som infekterats via bröstmjolk har CMV-associerade symtom och laboratoriefynd av varierande svårighetsgrad beskrivits. Dessa prematurfödda barn infekteras under en period då deras neurologiska utveckling kan anses motsvara den period under utvecklingen då intrauterint smittade barn visats kunna utveckla neurologiska resttillstånd. Det finns begränsat med information från långtidsuppföljningar, men hittillsvarande studier har inte visat på någon ökad risk för resttillstånd. Sådana kan dock inte uteslutas.

Prevention

För gravida kvinnor, speciellt de som arbetar som daghems- och vårdpersonal vilka ständigt kommer i kontakt med barn som utsöndrar CMV, ska vikten av god handhygien och undvikande av munkontakt med saliv från små barn framhållas. Detta bör ytterligare inskräpas vid graviditet hos personal som arbetar med barn med känd CMV-utsöndring. Serologisk undersökning eller omplacering på arbetsplatsen av smittskyddsskäl är inte befogad.

Inom neonatalvården är det vanligt att donerad bröstmjolk ges till prematurfödda barn. Sådant mjölk från bröst-

mjölkbanker pastöriseras på flertalet neonatalavdelningar i Sverige och då finns ingen risk för överföring av CMV. Det finns ingen tradition i Sverige att testa mammor till prematurfödda barn beträffande CMV och inte heller att värmebehandla bröstmjolk som ges till det egna barnet. Av praktiska skäl fryses dock ofta den egna bröstmjölken och tinas innan den används. Detta minskar sannolikt smittriskerna beträffande CMV men undanröjer den inte helt. Majoriteten av extremt prematurfödda barn får under vårdtiden både donerad och moderns egen bröstmjolk.

I Sverige ges idag endast leukocytfiltrerat blod. Detta minskar risken för såväl kongenital som postnatal CMV-infektion på grund av blodtransfusion.

CMV-infektion hos immunkompetenta patienter

Primärinfektion med CMV hos immunkompetenta patienter förlöper vanligen subkliniskt och ger sällan påtagliga symtom. Vid symtomgivande CMV-infektion är långdragen feber (en till fem veckor, i undantagsfall längre) det dominerande symtomet, ibland tillsammans med diffus led- och muskelsmärk samt trötthet. Ovanliga komplikationer är enterokolit, meningoencefalit, hematologiska rubbningar, myokardit, interstitiell pneumoni och Guillain-Barrés syndrom. Svår CMV-sjukdom hos immunkompetenta individer är ovanligt. Prospektiva kliniska studier saknas, men i ett antal retrospektiva studier som sammanställts har man funnit att gastrointestinala komplikationer är den vanligaste manifestationen. Detta drabbar främst äldre patienter (> 55 år) med co-morbiditet såsom till exempel diabetes mellitus, njurinsufficiens och odiagnostiserade tumörer.

Laboratoriemässigt 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. Bilden liknar EBV-orsakad mononukleos, men tonsillit och uttalad lymfadenopati är ovanligt vid CMV-infektion.

CMV och inflammatorisk tarmsjukdom

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 inflammatorisk bowel disease (IBD). Särskilt fokus har lagts på ett eventuellt samband mellan så kallad steroidresistent IBD-skov och CMV-infektion, inklusive CMV-reakivering men konklusiva data saknas ännu.

CMV-infektion hos transplantationspatienter

CMV har varit en av de viktigaste infektionerna efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Under 1980-talet dog 5–15 % av transplanterade patienter i CMV-sjukdom. Under de senaste decennierna har stora framsteg gjorts och dödligheten hos så kallade lågriskpatienter har sjunkit till under 1 %. Under samma tid har dock nya kategorier av patienter blivit aktuella för stamcellstransplantation. Nya metoder har även introducerats, framför allt användning av alternativa donatorer, det vill säga andra än HLA-identiska

syskon och transplantation med navelsträngsceller. Hos dessa patienter finns ökad risk för CMV-sjukdom. Dödligheten vid uppkommen CMV-sjukdom är fortfarande hög, särskilt vid pneumonit.

Risken för CMV-sjukdom hos organtransplanterade patienter beror på vilken typ av transplantation som utförs (se nedan). Generellt kan sägas att transplantation av organ från seropositiva donatorer till seronegativa patienter innebär den högsta risken för CMV-infektion och sjukdom hos organtransplanterade patienter. Det är dock idag ovanligt med dödsfall direkt orsakade av CMV-infektion i denna patientgrupp, men en betydande morbiditet föreligger.

Den allvarligaste kliniska manifestationen av CMV är pneumonit, men även gastroenterit, hepatit, encefalit och retinit förekommer. En typisk klinisk bild är feber tillsammans med benmärgshämning (så kallat CMV-syndrom) framför allt i samband med primär CMV-infektion hos organtransplanterade patienter.

Sannolikt har indirekta effekter av CMV hos transplantationspatienter, såsom CMV-utlöst immunhämning, stor betydelse med ökade risker för andra infektioner som följd. CMV anses även ha en roll i utvecklingen av ateroskleros och organskada efter organtransplantation.

CMV-infektion hos HIV-infekterade

Tidigare var retinit den vanligaste manifestationen av CMV hos HIV-infekterade 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 ovanlig hos HIV-patienter. Övriga manifestationer av CMV vid HIV-infektion 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.

Diagnostik

Tillgängliga tester

Det finns flera olika typer av tester för att påvisa aktuell eller genomgången CMV-infektion (Faktaruta 1). Testval beror på frågeställning och patientkategori. För immunkompetenta patienter används i allmänhet antikroppstester. Hos immunsupprimerade patienter används mestadels polymerase chain reaction (PCR) för diagnostik av CMV-infektion. För att påvisa CMV i biopsimaterial används antigenpåvisning alternativt DNA-hybridisering.

Den traditionella metoden för virusisolering innebär att provmaterial inokuleras på permissiva celltyper som efter inkubation producerar nytt virus under utvecklande av karakteristisk cytopatogen effekt, vilket normalt tar lång tid (dagar–veckor). Ett sätt att öka effektiviteten är att virusprovet anrikas till cellytan genom centrifugering av cellkulturerna under cirka 1 000 g i så kallade shell vials. Metoden används sparsamt vid diagnostik av CMV-infektioner, men har ett

visst värde genom att infektiöst CMV, som förökats i cellkultur inte bara är tillgängligt för biologisk analys utan även för DNA-sekvensering av önskad del av virusgenomet.

Diagnostik vid kongenital CMV-infektion

Prenatal (fetal) CMV-diagnostik kan utföras på amnionvätska med nukleinsyrापåvisning och virusisolering. Sådan undersökning kan diskuteras om modern har en säkerställd primär CMV-infektion. Vid neonatal diagnostik rekommenderas i första hand PCR på urin och/eller virusodling. Påvisande av CMV hos barnet inom två veckor efter förlösning bekräftar en kongenital infektion. Antikroppspåvisning hos mamma och barn utgör stöd för diagnosen. Om frågeställningen kongenital CMV-infektion uppkommer när barnet blivit äldre än två veckor kan PCR på PKU-lapp göras. Skriftligt tillstånd från vårdnadshavarna fordras för sådan analys.

Primär CMV-infektion hos modern diagnostiseras genom jämförelse av IgG-nivåer i akut- och konvalescentprov, alternativt i prov som tagits i tidig graviditet ("rubellaprov") och nytaget prov, samt med IgM-test. Test avseende IgG-antikropparnas 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.

Diagnostik hos immunkompetenta personer

Tidigare genomgången CMV-infektion fastställs tillförlitligt med IgG-serologi. Primär CMV-infektion diagnostiseras i första hand genom serologisk påvisning av specifika IgM-antikroppar. Påvisande av IgG-serokonversion eller säkerställd IgG-titerstegring ger säkrast diagnos, men kräver att uppföljningsprov tas efter två till tre veckor. Även IgM-antikroppar kan ibland påvisas först ett par veckor efter insjuknandet. CMV-infektion i CNS diagnostiseras genom nukleinsyrापåvisning i likvor, medan infektioner med andra lokaliseringer kräver biopsimaterial från aktuellt organ eller annat lämpligt provmaterial. Resultat, i synnerhet med PCR på biopsimaterial, bör tolkas med försiktighet, eftersom förekomst av virus-DNA i organ inte alltid är liktydigt med att CMV orsakar de aktuella symtomen.

Diagnostik hos organ- och stamcellstransplanterade

Hos transplanterade och andra immunsupprimerade är det viktigt att ha en genomtänkt strategi för diagnostik och monitorering av CMV-infektion. CMV-antikropsstatus hos donator och mottagare ska alltid bestämmas före organ- och stamcellstransplantation. CMV-infektion efter transplantation monitoreras och diagnostiseras med kvantitativ PCR. Virusisolering är endast nödvändig om fenotypisk resistensbestämning mot antivirala medel är indicerat. Idag utförs dock främst genotypisk resistensbestämning.

Forts. på sid 20

Faktaruta 1. Diagnostiska test för CMV.

Komponent*	Undersökningsmaterial (system*)	Vanliga metoder i Sverige	Indikationer	Prestanda	Tidsåtgång på lab
Virusgenom (PCR)	EDTA-blod (plasma), serum, likvor, urin, amnionvätska, glaskropp, bronklavage, biopsimaterial PKU-prov	Polymerase chain reaction (PCR); kvantitativ PCR med realtidsteknik	Monitorering av transplantationspatienter och andra immunosupprimerade patienter, likvordiagnostik, intrauterin diagnostik av fetal infektion, diagnostik av kongenital infektion hos nyfödd och äldre barn.	Mycket hög sensitivitet; negativt fynd utesluter infektion. Varierande specificitet för CMV-orsakad sjukdom, beroende på provmaterial och patientkategori.	1 dag
Antikroppar (IgG, IgM)	Serum, plasma	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA, EIA) Indirekt immunfluorescens (IF)	Påvisande av genomgången infektion. Diagnostik av pågående infektion hos immunfriska.	Hög sensitivitet och specificitet vid immunitetsundersökningar. CMV IgM kan ibland vara ospecifikt positivt. CMV-antikroppar kan ses 1–3 veckor efter symtomdebut vid primärinfektion.	2 timmar–1 dygn
Virusantigen	Biopsimaterial	IF eller andra antikropps-baserade detektionsmetoder	Snabbdiagnostik av virusförekomst	Hög specificitet för CMV-orsakad sjukdom	2 dagar
Virusgenom (påvisning med hybridiseringsstekniker)	Celler från biopsimaterial	<i>In situ</i> -hybridisering	Cellulär lokalisering av infektion önskvärd	Relativt låg sensitivitet, specialundersökning.	2–5 dagar
Infektiöst virus	Urin, nasofarynxsekret, sputum, bronklavage, saliv, heparinblod, biopsimaterial (amnionvätska)	Odling på cellkultur inklusive snabbodling med antigen-detektion	Påvisande av infektiöst virus; nödvändigt för fenotypisk resistensbestämning	Relativt låg sensitivitet eftersom virus lätt inaktiveras under transport m.m. Hög specificitet.	3 dagar–8 veckor
IgG-aviditet	Serum, plasma	ELISA	Vidareutredning av primär/sekundär CMV-infektion	Sannolik differentiering upp till 3–4 mån efter primärinfektion	1 dag
Genotypisk resistensbestämning	EDTA-blod, likvor, urin, glaskropp m.m.	PCR med efterföljande sekvensering	Terapisvikt vid antiviral behandling		2 dagar

*Benämning enligt IUPAC-kod

Diagnostik hos organ- och stamcells-transplanterade, forts.

Studier saknas beträffande diagnostik av CMV hos andra grupper av immunsupprimerade patienter, men serologi eller PCR kan vara aktuella tester beroende på patientgrupp. Patienter behandlade med T-cellsantikroppar (såsom lymfompatienter) kan behöva monitoreras eller diagnostiseras för CMV på grund av klinisk misstanke. Detta görs vanligen med PCR. På övriga patienter utförs diagnostik beroende på symtom. Oftast innebär detta PCR-diagnostik, men även serologi kan bli aktuell.

Följande falldefinitioner används internationellt vid diagnostik av CMV-sjukdom hos transplantationspatienter med typiska symtom från respektive organsystem. Dessa definitioner kan även användas för diagnostik av CMV-sjukdom hos HIV-patienter och andra immunsupprimerade.

Pneumonit

Påvisande av CMV i bronkoalveolär lavagevätska (BAL), i borstprov vid BAL eller av typiska CMV-infekterade celler i biopsi från lungvävnad krävs. Snabbodling med efterföljande antigenpåvisning har högre positivt prediktivt värde, men tar längre tid än PCR och utförs inte på laboratorier i Sverige. Metoden finns att tillgå internationellt på ett fåtal laboratorier. Påvisande av CMV-antigen i lungmakrofager har låg sensitivitet, men ett positivt fynd talar starkt för CMV-orsakad pneumonit. Cytologisk undersökning av BAL-celler, gärna kombinerad med antigendetektion eller nukleinsyrehybridisering kan också vara av värde. Enbart positiv PCR på celler från BAL räcker ej för diagnos, eftersom virus-DNA ofta kan påvisas oavsett om patienten har CMV-pneumonit eller ej. En positiv PCR på BAL-vätska har ett lågt positivt prediktivt värde, medan ett negativt fynd utesluter aktuell CMV-infektion.

Hepatit

CMV-antigen, typiska CMV-infekterade celler påvisade i leverbiopsi eller positiv virusisolering krävs. Enbart positiv PCR på leverbiopsi räcker ej för diagnos.

Gastroenterit

CMV-antigen, typiska CMV-infekterade celler eller positiv virusisolering i mag-tarmbiopsi från inflammerat område eller sår krävs. Enbart positiv PCR på biopsi räcker ej för diagnos.

Encefalit

Positiv PCR på likvor.

Retinit

Klinisk diagnos med biomikroskopi. Om den kliniska diagnosen är oklar rekommenderas diagnostisk vitrektomi med följande PCR.

CMV-retinit hos immunsupprimerade

CMV-retinit är en härdformig, inflammatorisk sjukdom i näthinnan med atrofi utan smärta eller tecken till vitrit. Intermediär och perifer lokalisering av retiniten är vanligast med diskreta symtom i form av grumlingar. Synfältpåver-

kan/bortfall uppkommer vid centralt engagemang av retina. 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. HIV-infekterade med CD4 T-celler under $50 \times 10^6/L$ bör kontrolleras av ögonläkare regelbundet tills CD4+ T-cellerna stigit till $> 75 \times 10^6/L$ på grund av den antiretrovirala behandlingen.

Diagnostik hos HIV-infekterade patienter

Andra CMV-orsakade sjukdomar än retinit kan ses vid något högre CD4 T-cellstal. Dessa diagnostiseras i första hand med PCR på prov från affekterat organ såsom lever och tarm. Undersökning av biopsimaterial med bland annat identifiering av CMV-inklusionskroppar kan också vara av värde. För diagnostik av gastrointestinal infektion rekommenderas skopi med biopsi för histologisk bedömning. CMV-adrenalit kan förekomma hos patienter med avancerad immundefekt och är oftast inte symtomgivande. Diagnosen ställs indirekt genom tecken på sviktande binjurebarksfunktion.

Påvisande av virus-DNA i likvor talar för CMV-sjukdom i CNS.

Antivirala medel

Fyra antivirala läkemedel, ganciklovir, valganciklovir, foskarnet (på licens) och cidofovir, används idag vid systemisk behandling av CMV-infektioner. För samtliga dessa medel sker utsöndringen helt eller huvudsakligen renalt. Njurfunktionsnedsättning kräver dosjustering och utgör kontraindikation för cidofovir (se Faktaruta 2 och FASS-text). Utöver dessa medel kan aciklovir och dess prodrug valaciklovir användas som profylax.

Nukleosidanalogerna är de mest använda antivirala medlen och har som verkningsmekanism att hämma virusreplikationen genom effekter på det virala DNA-polymeraset. Ganciklovir måste först fosforyleras av ett protein som kodas av UL97-genen i CMV.

Biverkningar

Aciklovir/valaciklovir

Frekvensen allvarliga biverkningar är låg. Risken för CNS-biverkningar hos patienter med nedsatt njurfunktion måste dock beaktas.

Ganciklovir/valganciklovir

Risken för neutropeni varierar mellan olika patientgrupper. Patienter som genomgått stamcellstransplantation (SCT) löper risk för uttalad neutropeni (evidensgrad 2a). Risken för neutropeni är betydligt lägre hos organtransplanterade patienter. Risk för njurpåverkan. I djurförsök ses teratogenicitet och påverkan på spermatogenesisen.

Foskarnet

Risk för njurpåverkan. Denna risk kan reduceras genom dosering utifrån njurfunktionen och hydrering. Kontroll av serumelektrolyter är viktigt.

Cidofovir

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

Generellt föreligger vid intravitreal injektioner risk för okulär hypertoni, katarakt, näthinneavlossning, glaskroppsblödning och infektion.

Resistensutveckling

Behandlingssvikt kan bero på bristande följsamhet, otillräcklig läkemedelskoncentration eller nedsatt känslighet hos virus för läkemedlet i fråga.

Resistensutveckling finns dokumenterad för samtliga CMV-läkemedel som är registrerade för systemisk behandling. Risken är störst vid långvarig behandling av immunsupprimerade patienter. Generellt har resistensproblematiken för CMV minskat då profylax och preemtiv behandling riktad mot CMV har reducerat antalet patienter med långdragen CMV-infektion samt hos HIV-patienter på grund av effektiv antiretroviral behandling. 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 karaktäriserade, relativt lätta att påvisa och utvecklas ofta gradvis. Om ganciklovirbehandlingen fortsätts kan mutationer uppträda även i polymerasgenen. 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.

Antiviral känslighetsbestämning

För antiviral känslighetsbestämning kan fenotypiska och genotypiska test användas. Med fenotypiska test påvisas den dos av läkemedlet som hämmar virusförökning till 50 % (IC₅₀). Fenotypiska test är svåra att standardisera och utförs i Sverige enbart på Smittskyddsinstitutet (SMI). Dessa tester rekommenderas för närvarande inte för rutinmässigt kliniskt bruk, men kan vara indicerade i specialfall (utförs efter diskussion med ansvarig på SMI).

Med genotypiska tester påvisas resistensmutationer i UL97-genen och polymerasgenen. Analys av mutationer i UL97-genen kan övervägas hos patienter som uppvisar tecken på resistens mot läkemedlen i form av höga virusnivåer trots antiviral behandling. Ett fåtal laboratorier utför analyser för UL97-mutationer samt polymerasgenen.

Koncentrationsbestämning

Koncentrationsbestämning av antivirala medel i plasma erbjuds för aciklovir, en aciklovirmetabolit (CMMG) och ganciklovir, medan koncentrationsbestämning av foskarnet och cidofovir för närvarande inte utförs i Sverige. Relationen mellan koncentration–effekt och koncentration–toxicitet är variabel för aktuella preparat, och några terapeutiska intervall går inte att definiera. Indikation för koncentrationsbestämning kan dock föreligga då clearance är svårskattat (exempelvis vid uttalad njursvikt eller kontinuerlig hemodialys). Målkoncentration i sådana fall är ungefär de koncentrationer som ses vid rekommenderade doser vid normal njurfunktion. Även vid intoxikationsfrågeställningar kan koncentrationsbestämningar vara av värde. Detta gäller exempelvis vid misstanke om CNS-biverkningar till följd av aciklovirbehandling. Prover för koncentrationsbestämning bör tas omedelbart före läkemedelsadministration.

Faktaruta 2. Antivirala substanser med effekt mot CMV.

Generiskt namn	aciklovir och valaciklovir	ganciklovir och valganciklovir	cidofovir	foskarnet
Verkningsmekanism	polymerashämmare (nukleosidanalog)	polymerashämmare (nukleosidanalog)	polymerashämmare (nukleotidanalog)	polymerashämmare (pyrofosfat analog)
Administrationsväg	intravenöst peroralt	intravenöst peroralt intravitrealt	intravenöst	intravenöst
Eliminering	90 % renalt 10 % levermetabolism	renalt	renalt	renalt
Viktiga biverkningar	vid njurfunktionsnedsättning: allvarliga neurologiska och psykiska reaktioner	benmärgssuppression	nefrotoxicitet, uveit, kontraindikation vid njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 55 mL/min eller proteinuri ≥ 100 mg/dL = 2+) och om patienten behandlas med läkemedel med nefrotoxisk potential. Behandling med nefrotoxiska läkemedel bör om möjligt avslutas en vecka innan behandling med cidofovir inleds.	nefrotoxicitet, elektrolytrubbningar

Behandling och profylax

Behandling av kongenitala infektioner

Data från en randomiserad studie av barn yngre än fyra veckor med kongenital CMV-infektion och CNS-symtom har visat att sex veckors intravenös ganciklovirbehandling (12 mg/kg/dygn delat på två doser) motverkar hörsel försämring upp till sex månaders ålder och sannolikt förebygger ytterligare försämring mellan sex och tolv månaders ålder. I behandlingsgruppen sågs även mindre uttalad utvecklingsförsening vid sex och tolv månaders ålder jämfört med i kontrollgruppen. Dessutom noterades i behandlingsgruppen en snabbare normalisering av transaminaser, men en högre andel patienter hade neutropeni jämfört med kontrollgruppen. Bortfall av studiepatienter försvårar slutsatserna, främst i hörselstudien. Underlag för utvärdering av långtidseffekter av ganciklovirbehandling hos små barn saknas.

Behandling med ganciklovir hämmar virusreplikationen temporärt men virusutsöndringen återkommer när behandlingen avslutas. Det är möjligt att längre behandlingstid kan påverka prognosen gynnsamt. En klinisk studie som utvärderar sex veckors gentemot sex månaders behandling med oralt valganciklovir pågår.

Mot bakgrund av nuvarande kunskap kan antiviral behandling med ganciklovir (12 mg/kg/dygn delat på två doser i sex veckor) övervägas till barn yngre än fyra veckor med kongenital CMV-infektion och CNS-symtom, avvikande neuroradiologiska fynd eller CMV-DNA i likvor (rekommendationsgrad B). Blodstatus bör monitoreras två gånger per vecka under behandlingen. Det är angeläget att barnen följs upp avseende psykomotorisk utveckling och hörsel så att behandlingseffekten kan utvärderas (för vidare information var god se www.infpreg.se).

Det finns inget vetenskapligt stöd för användning av intravenöst immunglobulin (IVIG) i förebyggande syfte eller som behandling av CMV hos underburna eller fullgångna nyfödda barn. Det finns inte heller något stöd, annat än i form av några fallrapporter, för att IVIG-behandling av barn med symtomgivande kongenital CMV påverkar akuta symtom, sjukdomsförlopp eller mortalitet.

Behandling av infektioner hos immunkompetenta patienter

Det är mycket ovanligt att immunkompetenta individer med symtomatisk CMV-infektion behöver behandlas med antivirala medel. Detta gäller även gravida kvinnor. I sällsynta fall med allvarlig sjukdomsbild kan behandling vara indicerad 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). För europeisk multicenterstudie av behandling med CMV-immunglobulin av gravid kvinna med primär CMV-infektion och konstaterad fosterinfektion – se www.infpreg.se.

Tillgängliga data ger inget riktigt stöd för antiviral behandling av immunkompetenta individer som dock kan övervägas hos svårt sjuka patienter med organpåverkan enligt ovan. Det saknas även evidens för eller mot antiviral behandling hos patienter med IBD- och CMV-infektion. Trots detta kan

det vara värdefullt att säkra adekvat CMV-diagnostik hos IBD-patienter som inte svarar på steroidterapi och att i dessa fall överväga antiviral behandling (rekommendationsgrad D).

Behandling och profylax av transplanterade och immunsupprimerade patienter

Eftersom CMV är en av de viktigaste infektionerna hos transplantationspatienter och orsakar såväl död som betydelsefulla organmanifestationer är det viktigt att det finns en väl genomtänkt förebyggande strategi mot CMV-sjukdom för alla patienter. Denna kan innebära generell profylax eller preemtiv terapi alternativt båda i kombination (rekommendationsgrad A) (Faktaruta 3).

Valet av strategi ska i första hand baseras på patientens risk att utveckla CMV-sjukdom. Det kan dock finnas flera alternativ. Då jämförande studier mellan de olika strategierna i de flesta fall saknas, får andra faktorer vägas in, till exempel risk för läkemedelsbiverkningar, praktiska aspekter samt kostnader för de olika alternativen.

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–patienter (se faktaruta 4).

Preemtiv terapi

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

Behandling

Antiviral terapi till patient med symtomatisk CMV-sjukdom.

Riskvärdering

Risken att utveckla CMV-sjukdom efter stamcellstransplantation och organtransplantation beror på flera riskfaktorer:

- Patientens och donatorns CMV-serologiska status** påverkar starkt risken för CMV-sjukdom. Hos allogent stamcellstransplanterade patienter är seropositivitet hos patienten den starkaste riskfaktorn medan hos organtransplanterade patienter är risken störst i de fall donatorn är seropositiv och recipienten seronegativ. Därför ska alla patienter och donatorer som är tilltänkta för transplantation utredas avseende CMV-serologiskt status (Faktaruta 4). D–/R– ska endast ges blodprodukter som är filtrerade eller som kommer från CMV-seronegativa blodgivare (rekommendationsgrad A).
- En annan viktig riskfaktor är graden av **immunsuppression**, framför allt behandling med anti-tymocytglobulin (ATG) och anti-CD3 monoklonala antikroppar (OKT3) vid induktion, rejektion eller GvHD.
- Risken att utveckla CMV-sjukdom är också beroende på vilket organ som transplanterats. Patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation, lung-, hjärt/lung- och tarmtransplantation löper störst risk medan övriga grupper har lägre risk.

Faktruta 4. 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

Monitorering

Monitorering för CMV-infektion/sjukdom

Patienter som genomgått stamcellstransplantation (SCT)

- Allogena SCT: Alla patienter skall monitoreras med CMV-PCR på blod (rekommendationsgrad A). Provtagning bör utföras varje vecka under de tre första månaderna. Därefter görs individuell bedömning av behovet. Patienter som haft CMV-infektion under de första tre månaderna, patienter med GVHD och/eller patienter som förväntas ha en långsammare immunrekonstitution (navelsträngsblod, mismatch) bör följas under längre tid.
- Autolog SCT: Data talar för att rutinmässig monitorering ej behövs (rekommendationsgrad B).

Patienter som genomgått transplantation av solida organ

- Organtransplanterade patienter bör monitoreras med CMV-PCR på blod, såvida inte generell profylax ges (rekommendationsgrad B). Provtagning sker var till varannan vecka, vanligen under de tre första månaderna.

Monitorering av antiviral behandling

Monitorering av preemtiv terapi rekommenderas hos transplanterade patienter (rekommendationsgrad B) och sker med kvantitativ CMV-PCR på blod (evidensgrad 2b).

Profylax och behandling av patienter som genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation (SCT)

Generell profylax

Aciklovir i hög dos eller valaciklovir (Faktruta 5) kan användas för profylax, men måste kompletteras med monitorering och med preemtiv terapi vid behov (rekommendationsgrad A).

Ganciklovirprofylax i.v. minskar risken för tidig CMV-infektion (< 100 dagar, det vill säga under den tid som behandling givits i publicerade studier). Någon överlevnads-vinst har inte kunnat påvisas (evidensgrad 1a). Ganciklovir medför risk för neutropeni och neutropeniassocierade infektioner, varför profylax generellt ej kan rekommenderas.

Immunglobulin (IVIG) minskar risken för CMV-infektion något, men idag finns effektivare och mer kostnadseffektiva medel varför IVIG inte rekommenderas som generell profylax (Rekommendationsgrad A).

Preemtiv terapi

Preemtiv terapi är idag den mest använda strategin och medför minskad risk för CMV-sjukdom och förlänger överlevnaden (rekommendationsgrad A). Behandlingstiden bör pågå minst två veckor (rekommendationsgrad B). Det kan bli aktuellt med upprepade perioder med preemtiv terapi (rekommendationsgrad B). Ganciklovir och foskarnet är sannolikt likvärdiga behandlingsalternativ vid preemtiv terapi (evidensgrad 1b). Valganciklovir är sannolikt likvärdigt med ganciklovir vid preemtiv behandling (evidensgrad 2b). Cidofovir kan användas vid behandlingssvikt med såväl ganciklovir som foskarnet (evidensgrad 3).

Behandling av verifierad CMV-sjukdom

Det saknas kontrollerade randomiserade studier av behandling av etablerad CMV-sjukdom. CMV-pneumonit behandlas vanligen med ganciklovir i kombination med högdos intravenöst immunglobulin (IVIG) (rekommendationsgrad B). Tillägget av IVIG har ej övertygande visats tillföra någon terapeutisk vinst, men anses ändå vara standardbehandling. Tillägg av IVIG till antiviral behandling vid annan form av CMV-sjukdom rekommenderas ej (rekommendationsgrad B). Foskarnet eller cidofovir kan övervägas vid dålig effekt av standardbehandlingen eller då benmärgssvikt gör behandling med ganciklovir olämplig (rekommendationsgrad B).

Autolog SCT samt patienter med maligna hematologiska sjukdomar som behandlas med T-cellssuppression

CMV-sjukdom är ovanlig i dessa grupper, varför generell profylax inte är indicerad. De studier som gjorts avseende preemtiv terapi stöder ej denna strategi (rekommendationsgrad B). Det finns dock subgrupper, framför allt de som fått kraftigt T-cellshämmande behandling, där monitorering och preemtiv terapi kan övervägas (rekommendationsgrad B). Dokumentationen för såväl detta som val av behandling är begränsad. Vid behandling av visceral CMV-sjukdom rekommenderas ganciklovir (rekommendationsgrad C). Valganciklovir kan användas hos patienter som har feber och CMV detekterat i blod (rekommendationsgrad B).

Profylax och behandling av patienter som har genomgått transplantation av solida organ

Allmänt

Patienter som transplanteras med lunga, lunga/hjärta och tarm har störst risk att utveckla allvarlig CMV-sjukdom. Risken är något lägre vid transplantation av pankreas/njure, pankreas och hjärta, och ytterligare lägre för lever och njure. För alla organtransplanterade gäller att risken också ökar vid intensifierad immunsuppression. En annan mycket viktig riskfaktor är recipientens och donators CMV-serostatus. Seronegativa recipienter som får organ från seropositiva donatorer (D+/R-) löper en mycket hög risk att utveckla CMV-sjukdom. Seropositiva recipienter (R+) har en lägre risk och för seronegativa recipienter som får organ från seronegativa donatorer (R-/D-) är risken mycket liten.

Profylax och preemtiv terapi

Lever, hjärta, njure

Profylax eller preemtiv terapi rekommenderas till alla D+/R- och R+-patienter (rekommendationsgrad A). Profylax med antivirala medel minskar risken för CMV-sjukdom och död i CMV-sjukdom (evidensgrad 1a). Detta gäller oavsett om patienten får behandling med antikroppar mot T-celler och oavsett patientens serostatus, med undantag för D-/R-.

Profylax med såväl aciklovir, ganciklovir i.v., ganciklovir p.o. som valganciklovir har visats ha effekt vid lever-, hjärt- och njurtransplantation (evidensgrad 1a). Effekten av aciklovir är lägre än för ganciklovir (evidensgrad 2b). Högdos valaciclovir som profylax minskar risken för CMV-sjukdom (D+/R-, R+) och akut rejektion (D+/R-) vid njurtransplantation (evidensgrad 1b). Högdos valaciclovir och oralt ganciklovir har likvärdig effekt vid njurtransplantation (evidensgrad 2b).

Längre profylax med ganciklovir i.v. är svär genomförd praktiskt och ger ökad risk för komplikationer av central venkateter (evidensgrad 2a). Riktad profylax med ganciklovir i.v. i samband med tillförsel av antikroppar mot T-celler minskar risken för CMV-sjukdom (evidensgrad 2b), vilket kan vara en alternativ profylaktisk strategi (rekommendationsgrad B).

Monitorering och preemtiv terapi med ganciklovir i.v. eller valganciklovir rekommenderas om inte profylax ges (rekommendationsgrad B). Preemtiv terapi förebygger CMV-sjukdom jämfört med placebo (evidensgrad 1a). Preemtiv terapi med valganciklovir är likvärdigt profylax med valganciklovir för att förebygga CMV-sjukdom (evidensgrad 2b). Ytterligare jämförande studier behövs för att man ska kunna bedöma vilken strategi som är mest optimal.

Lunga, lunga/hjärta, pankreas, pankreas/njure, tarm

Randomiserade, kontrollerade studier saknas. På grund av den höga risken för svår CMV-sjukdom rekommenderas profylax eller preemtiv terapi till alla (rekommendationsgrad A). Profylax med ganciklovir i.v., ganciklovir p.o. och valganciklovir minskar risken för CMV-sjukdom och död i CMV-sjukdom vid lungtransplantation (evidensgrad 2b).

Tät monitorering och preemtiv terapi rekommenderas om inte profylax ges. På många centra kombineras dessa båda strategier då genombrott inte är ovanligt trots profylax (rekommendationsgrad D).

Alla solida organ

Immunglobulin (IVIG) ger i kombination med antiviral profylax ingen ytterligare positiv effekt jämfört med enbart antiviral profylax (evidensgrad 1a), varför det inte kan rekommenderas (rekommendationsgrad A).

Behandling av verifierad CMV-sjukdom

Randomiserade placebokontrollerade studier för behandling av CMV-sjukdom saknas, men ganciklovir i.v. har erfarenhetsmässigt visat god effekt. Vid misstänkt CMV-sjukdom rekommenderas behandling med ganciklovir i.v. under

minst två veckor (rekommendationsgrad A). Vid mild till måttlig CMV-sjukdom ger valganciklovir 900 mg × 2 p.o. i tre veckor lika god effekt som ganciklovir 5 mg/kg × 2 i.v. i tre veckor då båda terapierna följs av underhållsbehandling med halva dosen valganciklovir 900 mg × 1 i fyra veckor (rekommendationsgrad A). Vid terapivikt kan foskarnet eller cidofovir övervägas (rekommendationsgrad D). Vid svår organinvasiv sjukdom kan tillägg med immunglobulin (IVIG) övervägas (rekommendationsgrad D).

Behandling av HIV-infekterade patienter

CMV-retinit

Patienter med aktiv CMV-retinit bör behandlas oberoende av lokalisation i retina (rekommendationsgrad B). HIV-patienter med CMV-retinit som påbörjar ART kan läka utan specifik CMV-terapi, men måste monitoreras. Även symptomgivande infektion gastrointestinalt eller i nervsystemet bör behandlas (rekommendationsgrad D). Vid feber av okänd genes och positiv PCR på blod kan antiviral behandling övervägas (rekommendationsgrad D). Huvuddelen av behandlingsdata härrör från tiden innan antiretroviral kombinationsbehandling fanns tillgänglig, varför dagens rekommendationer präglas av osäkerhet. Kontrollerade studier som belyser behandlingstidens längd saknas. Det finns idag konsensus om att antiviral CMV-behandling hos HIV-infekterade patienter kan avbrytas. Behandling av retinit inleds med oralt valganciklovir under 21 dagar med 900 mg två gånger dagligen (induktionsbehandling). Denna behandling är ekvivalent med parenteral ganciklovir i.v. 5 mg/kg två gånger dagligen.

Efter den initiala induktionsbehandlingen ges oralt valganciklovir 900 mg en gång dagligen som underhållsbehandling så länge tecken på aktiv retinit föreligger. Vid upprepade CD4 T-cellsnivåer över 50–100 (med minst tre månaders intervall) kan behandlingen avslutas om samtidig HAART pågår (evidensgrad 2a).

Som alternativ till systemisk terapi kan intravitreal behandling med ganciklovir ske. Speciellt vid benmärgspåverkan av valganciklovir kan denna behandling övervägas, men även vid behandlingssvikt eller recidiv av CMV-retinit (rekommendationsgrad B).

”Immunreakteringsvitrin” förekommer hos patienter som blivit insatta på HAART-behandling 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). Huruvida intensifierad antiviral behandling förbättrar behandlingssvaret är inte klarlagt.

Övriga CMV-manifestationer

Vid gastrointestinal CMV-infektion ges induktionsbehandling med ganciklovir under tre veckor beroende på kliniskt terapivar (rekommendationsgrad B). Underhållsbehandling rekommenderas ej. Vid infektioner i CNS ges antiviral terapi enligt samma principer som vid retinit (rekommendationsgrad C). Symtomgivande adrenalit med sviktande binjurebarkfunktion behandlas med hormonell substitutionsterapi.

Biverkningar

Biverkningarna av systemterapi är desamma som för andra patientgrupper. Lokal behandling intravitreal med injektioner kan orsaka infektion, näthinneavlossning, katarakt och blödning.

Behandling av andra immunsupprimerade patienter

Inga data finns tillgängliga när det gäller CMV-behandling av andra kategorier av immunsupprimerade patienter än de ovan nämnda.

Faktaruta 5. Dosering av antivirala medel för profylax och behandling av CMV.**Profylax**

Aciklovir*	500 mg/m ² i.v. 3 ggr/dag följt av 800 mg p.o. 4 ggr/dag.
Valaciklovir**	2 g p.o. 4 ggr/dag.
Ganciklovir*	5 mg/kg i.v. 2 ggr/dag vanligen i 14 dagar, eventuellt följt av underhållsbehandling 5 mg/kg i.v. givet 1 gång/dag eller 6 mg/kg i.v. givet 1 gång/dag i 5 dagar/vecka.
Valganciklovir*	900 mg × 1 ges till organtransplanterade patienter.

Preemptiv behandling

Ganciklovir*	SCT-patienter: 5 mg/kg i.v. 2 ggr/dag vanligen i 14 dagar, ev. följt av underhållsbehandling 6 mg/kg i.v. givet 1 gång/dag 5 dagar/vecka vanligen i 14 dagar. Organtransplanterade patienter: Inga säkra rekommendationer kan ges.
Valganciklovir*	900 mg 2 ggr/dag i minst 14 dagar (induktionsbehandling), ev. följt av underhållsbehandling 900 mg/dag.
Foskarnet* (licenspreparat)	SCT-patienter: 60 mg/kg i.v. 2 ggr dagligen vanligen i 14 dagar, eventuellt följt av underhållsbehandling 90 mg/kg givet 1 gång/dag. Extra hydrering måste ges. Organtransplanterade patienter: Inga säkra rekommendationer kan ges.

Behandling av CMV-sjukdom

Ganciklovir*	5 mg/kg i.v. 2 ggr/dag vanligen i minst 14 dagar, eventuellt följt av underhållsbehandling (se ovan). Total behandlingstid måste anpassas individuellt. Hos SCT-patienter med CMV-pneumoni kan behandling kombineras med immunoglobulin i.v. 500 mg/kg varannan dag under 10–14 dagar.
Valganciklovir*	Organtransplanterade patienter med mild till måttlig CMV-sjukdom 900 mg × 2 i 21 dagar eventuellt följt av underhållsbehandling 900 mg/dag. Retinit hos HIV-patienter: 900 mg × 2 i 21 dagar (induktionsbehandling) följt av underhållsbehandling 900 mg/dag.
Foskarnet*(licenspreparat)	60 mg/kg i.v. 3 ggr/dag, alternativt 90 mg/ i.v. 2 ggr/dag, vanligen i 14 dagar eventuellt följt av underhållsbehandling (se ovan). Total behandlingstid måste anpassas individuellt. Extra hydrering måste ges.
Cidofovir*	3–5 mg/kg i.v. 1 gång/vecka vanligen minst tre doser, eventuellt följt av underhållsbehandling med samma dos given varannan vecka. Probenecid och extra hydrering måste ges.

Behandling av kongenital CMV-infektion med neurologiska symtom hos barn yngre än en månad

Ganciklovir***	6 mg/kg i.v. × 2 i 6 veckor
----------------	-----------------------------

*Dosreduceras vid nedsatt njurfunktion. Var god se FASS, för foskarnet <http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102213479.html>.

**Valaciklovir är en prodrug till aciklovir

***Monitorering av blodstatus 2 ggr/vecka. Halverad dos vid neutropeni < 0,5 × 10⁹/L

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b 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

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på LäkeMedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Docent Mia Brytting
Avdelning för virologi
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Bitr överläkare Mona-Lisa Engman
Barnmedicin B88, ALB
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor, överläkare Bo-Göran Ericzon
Transplantationskirurgiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Britt-Marie Eriksson
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Docent Marianne Forsgren
Klinisk mikrobiologi, virologi
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Vanda Friman
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 85 Göteborg

Senior expert Barbro Gerdén
LäkeMedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Malika Hadrati
LäkeMedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, klinikchef Bo Hedquist
Ögonkliniken
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Med dr Filip Josephson
LäkeMedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Farmaceut Karin Klintberg
LäkeMedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Ilona Lewensohn-Fuchs
Klinisk mikrobiologi, virologi
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor, verksamhetschef Per Ljungman
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Lars Navér
Barnkliniken Barnens sjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Sigvard Olofsson
Virologiska laboratoriet
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Guldsmedsg 10B
413 46 Göteborg

Docent, överläkare Karlis Pauksens
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Verksamhetschef Elda Sparrelid
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Ingrid Uhnoo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2009 finns på
www.lakemedelsverket.se

