

**Immunsuppression efter renal transplantation in children with increased immunological risk (<40 kg)
Profylax och behandling av CMV i samband med organtransplantation (LTX, NTX, NPTX, HTX)**

CMV-profylax efter transplantation (helst påbörjad inom 10 dagar efter tx)

Ges vid:	Vuxna	Barn
CMV-mismatch (D+/R-)	T Valcyte 900 mg x 1 3 mån.*	M/T Valcyte x1 Dosen beräknas enligt: 7 x kroppsytan (m ²) x GFR. Detta ger dosen i mg som ges 1 ggr/dag. Maxdos 900 mg x1
ATG (ex HTX, NPTX, rejektionsbehandling)	T Valcyte 900 mg x 1 3 mån.*	M/T Valcyte x1 Dosen beräknas enligt ovan
Upprepad rejektionsbehandling	Överväg T Valcyte 900 mg x1 >3 mån.*	M/T Valcyte x1 Dosen beräknas enligt ovan
Uttalad immunsuppression	Överväg T Valcyte 900 mg x1 >3 mån.*	M/T Valcyte x1 Dosen beräknas enligt ovan

*Doserar enligt njurfunktion (eg. cystatin-C GFR, se FASS).

Koncentrationsbestämning: se nedan

Planering av CMV-profylaxen skall tydligt framgå av epikrisen

CMV-monitorering efter transplantation

Om profylax är indicerad, men inte kan ges av något skäl, ska patienten monitoreras med CMV-DNA i blod varannan vecka i 3 månader. Hos alla patienter med mismatch ((D+/R-) skall omslag till positiv CMV-DNA i blod alltid behandlas "pre-emptive". Reaktivering hos tungt immunsupprimerad (ATG, upprepade rejektion) ska oftast behandlas, se nedan.

Vid monitorering (utan profylax) av D+/R- skall omslag till positiv CMV-PCR alltid behandlas "pre-emptive".

Handläggare: Camilla Grape/Karolinska/SLL; Gunilla Torestam/Karolinska/SLL
Fastställare: Lars Wennberg/Karolinska/SLL
Organisation:

Dokumentnr: Kar2-3305
Version: 3
Giltig fr o m: 2018-11-16
Utskriftsdatum: 2022-05-27

CMV-behandling

	Vuxna	Barn
Behandlingsdos	Cymevene 5mg/kg x2 iv alt T Valcyte 900 mg x2*	M/T Valcyte x2 Dosen beräknas enligt: 7 x kroppsytan (m ²) x GFR. Detta ger dosen i mg som skall ges 2 ggr/dag Maxdos 900 mg x 2
Underhållsdos	Cymevene 5mg/kg x1 iv (alt 6 mg/kg x 1 iv 5 dgr/v) alt T Valcyte 900 mg x1*	M/T Valcyte x1 Dosen beräknas enligt: 7 x kroppsytan (m ²) x GFR. Detta ger dosen i mg som skall ges 1 ggr/dag Maxdos 900 mg x 1

* Dosering enligt njurfunktion (eg. cystatin-C GFR, se FASS).

Koncentrationsbestämningar behöver endast ske vid njursvikt, misstänkt biverkan eller behandlingssvikt. Även vid dosering till små barn kan koncentrationsmätningar vara av värde. Hur ofta koncentrationsbestämningar skall ske får bestämmas individuellt och gärna diskuteras med infektionskonsult

Valcyte kan oftast användas men Cymevene rekommenderas till små barn, svårt sjuk patient, vid dålig tarmfunktion eller grav njursvikt då preparatet är lättare att dosanpassa. Då pediatrika data rörande Valcyte fortfarande är begränsade föreslås att man till små barn använder Cymevene initialt och sedan byter till Valcyte när patienten är kliniskt förbättrad.

Primär infektion tidigt efter transplantation ska alltid behandlas även om asymptomatisk och oavsett virusnivåer enligt PCR. Symtomgivande CMV infektion och CMV infektion med organengagemang ska alltid behandlas.

Reaktivering med låga virusnivåer (<5000 kopior/ml) och utan symptom är vanligt och behöver sällan behandlas men ny CMV-PCR bör kontrolleras efter ungefär 1 vecka.

Vid asymptomatisk reaktivering med höga (>5000 kopior/ml) och/eller snabbt stigande virusnivåer görs individuell bedömning, samråd gärna med infektionskonsult. Oavsett virusnivåer ska man alltid väga in patientens immunstatus i ställningstagandet till ”pre-emptive” behandling av symptomfri patient. Upprepad rejektionsbehandling och ATG stärker indikationen. Vid osäkerhet om symptom och/eller organengagemang orsakas av CMV är det viktigt att driva diagnostiken vidare enligt ovan

Behandlingstid minst 2 v. Behandling pågår tills patienten är symptomfri samt helst också har tydligt sjunkande virusnivåer. Efterföljande behandling i underhållsdos kan övervägas, som regel i 1-3v. CMV-PCR i blod tas vid behandlingsstart och därefter 1ggr/v.

Handläggare: Camilla Grape/Karolinska/SLL; Gunilla Torestam/Karolinska/SLL
Fastställare: Lars Wennberg/Karolinska/SLL
Organisation:

Dokumentnr: Kar2-3305
Version: 3
Giltig fr o m: 2018-11-16
Utskriftsdatum: 2022-05-27

Vid uteblivet kliniskt svar eller fortsatt höga virusnivåer överväg ganciklovirresistens. Det kan dock ta upp till ett par veckor innan virusnivån i blod sjunker, även vid fungerande behandling med kliniskt svar. Vid misstanke om ganciklovirresistens samråd med infektionskonsult.

Allmän bakgrund

Primär infektion sker oftast i småbarnsåren, varefter virus finns kvar latent i olika immunologiska celler, bl a makrofager och monocyter. Lindrig reaktivering av infektionen utan symptom är vanligt förekommande även hos immunfriska. Efter organtransplantation finns risk för symptomgivande reaktivering eller primär infektion (CMV-sjukdom) som kan vara allvarligt förlöpande. Risken beror på grad av immunsuppression samt resultatet av CMV-serologi hos recipienten och donatorn.

Om recipienten är CMV IgG negativ och får organ från donator som är CMV IgG positiv (CMV recipient-negativ/donator-positiv, R-/D+, kallas också CMV-mismatch) finns en mycket hög sannolikhet för CMV-sjukdom. Risken är då betydligt större för allvarlig infektion, särskilt om den uppträder tidigt efter transplantationen. Recipienter som är CMV IgG positiva (R+) har lägre risk, och för CMV IgG negativa recipienter som får organ från CMV IgG negativa donatorer (R-/D-) är risken mycket liten. Uttalad immunsuppression ökar risken för allvarlig infektion, både primär och reaktivering. ATG ger särskilt ökad risk pga uttalad påverkan på T-cellsförsvaret.

Symptom

- Asymptomatisk, vanligt vid reaktivering och vid primär infektion sent efter transplantation.
- CMV-syndrom: feber, leukopeni och /eller trombocytopeni, lågt CRP. Vanligt
- Invasiv CMV-sjukdom med organengagemang:
CMV kan drabba alla organ, men vanligast är gastrit/enterit/kolit
Det finns också en ökad risk för invasiv infektion i det transplanterade organet, ex.
 - Hepatit, vid levertransplantation
 - Pneumonit, vid lungtransplantation
 - Nefrit vid njurtransplantation

Mycket ovanligt: encephalit, retinit

Diagnostik

Serologi CMV IgG tas inför transplantation på både recipient och donator. Om CMV IgG är positivt har patienten en genomgången, latent infektion. Om låga antikropps nivåer/gränsvärde ev diskussion under dagtid med mikrobiologen/viruslab. En alternativ förklaring till låga

Handläggare: Camilla Grape/Karolinska/SLL; Gunilla Torestan/Karolinska/SLL
Fastställare: Lars Wennberg/Karolinska/SLL
Organisation:

Dokumentnr: Kar2-3305
Version: 3
Giltig fr o m: 2018-11-16
Utskriftsdatum: 2022-05-27

antikropps nivåer är passivt överförda antikroppar (maternella, blodprodukter). Efter transplantation är serologi inte tillförlitligt för att påvisa aktiv infektion.

Vid misstänkt CMV-sjukdom/syndrom efter transplantation tas CMV-PCR (dvs. kvantitativt CMV-DNA i blod).

Vid tecken till organengagemang ta om möjligt prov från respektive lokal:

- Hepatit: leverbiopsi för PAD och immunhistokemi. Ta inte PCR på biopsimaterial då det är för känsligt och ej diagnostiskt för lokal infektion.
- Gastrit/enterit/kolit: endoskopi med biopsi för PAD och immunhistokemi. Ta inte PCR enligt ovan.
- Nefrit: njurbiopsi för PAD och immunhistokemi. Ta inte PCR enligt ovan.
- Pneumonit: CMV-PCR i blod + typisk radiologisk bild. Ev cytologi på BAL (morfologi + immunhistokemi), okänsligt. PCR på BAL-vätska mycket känsligt och ospecifikt, negativ PCR utesluter dock CMV-pneumonit. För närvarande pågår utvärdering av kvantitativ PCR på BAL-vätska.
- Encefalit: Lp med bred provtagning inkl CMV-PCR i liquor (diskussion infektionskonsult)

Detta PM har arbetas fram av:

Infektion

Lisa Swartling, bitr. överläkare
Elda Sparrelid, överläkare

Transplantation

Greg Nowak, överläkare och docent
Lars Wennberg, överläkare och docent
Bo-Göran Eriksson, överläkare och professor
Angelica Strand, läkare

Barnmedicin

Björn Fischler, överläkare
Rafael Krmar, överläkare

Kardiologen

Inger Hagerman, överläkare

Referenser:

- 1) Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner - uppdaterad rekommendation,

Handläggare: Camilla Grape/Karolinska/SLL; Gunilla Torestam/Karolinska/SLL
Fastställare: Lars Wennberg/Karolinska/SLL
Organisation:

Dokumentnr: Kar2-3305
Version: 3
Giltig fr o m: 2018-11-16
Utskriftsdatum: 2022-05-27

Läkemedelsverket 2010

- 2) British Transplantation Society Guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation, aug 2011.

Versionshistorik

Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

Version	Datum	Förändring och kommentar	Ansvarig
3	2018-11-16	Ny mall, ny organisation.	Lars Wennberg
2	2014-02-24	Dokumentet omarbetat av Lars Wennberg; ska gälla för alla organtransplanterade patienter	Lars Wennberg/ Tarja Tervonen
1	2012-10-13	Dokumentet kopierat till Domino LIS utan ändring av innehållet.	Tarja Tervonen

Handläggare: Camilla Grape/Karolinska/SLL; Gunilla Torestam/Karolinska/SLL
Fastställare: Lars Wennberg/Karolinska/SLL
Organisation:

Dokumentnr: Kar2-3305
Version: 3
Giltig fr o m: 2018-11-16
Utskriftsdatum: 2022-05-27