

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2023-05-29

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

Giltig till: 2025-05-26

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

# SCT - Virusinfektioner

## Revideringar i denna version

Ändringar i denna version: förlängd profylaxbehandling till 6-12 mån, behandling efter exposition av VZV bör ges i 21 dagar. Ändring gällande tillverkning av virusspecifika T-celler som nu är godkänt för barn och därmed inte längre kräver enskilt tillstånd från Läkemedelsverket.

## Bakgrund/Syfte

I detta PM ges riktlinjer för utredning och behandling av vissa virussjukdomar hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation (OBS för CMV, se PM SCT-CMV.)

Virusinfektioner är en viktig orsak till mortalitet och morbiditet hos stamcellstransplanterade patienter. I synnerhet CMV, EBV och Adenovirus är farliga patogener hos dessa patienter. Risk för sjukdom orsakad av virus är ökad hos patienter med nedsatt T-cellsfunktion, vilket är fallet för alla stamcellstransplanterade patienter under de första månaderna efter transplantationen. Patienter som genomgått alfa-beta depleterad haploidentisk transplantation är extra känsliga. Patienter med GvHD har nedsatt T-cellsfunktion under hela sin GvHD-behandling. Då effektiv behandlingen av virusinfektioner fortfarande är begränsad är prevention av största värde. Därför rekommenderas isolering från samhället och undvikande av smitta under minst första sex månaderna.

## Virussjukdomar efter stamcellstransplantation

### EBV(HHV3)

Epstein-Barr virus (EBV) är ett DNA-virus tillhörande herpesgruppens virus. Specifika antikroppar mot EBV som tecken på genomgången primärinfektion kan detekteras hos 50 % av alla barn  $\geq$  5 år och hos 90-95% av vuxna.

Avsaknad av fungerande immunitet hos stamcellstransplanterade patienter kan leda till bristande kontroll av EBV-infekterade lymfocyter och uppkomst av lymfoproliferativ sjukdom, sk Post Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD). Denna komplikation som uppstår hos 2-3% av stamcellstransplanterade patienter har ofta ett snabbt kliniskt förlopp och är förenat med hög mortalitet. EBV kan även orsaka encefalit, hepatit och pneumoni. Kända riskfaktorer för EBV-sjukdom är genomgången infektion (positiv serologi) hos donator eller recipient innan transplantation, stamceller från obesläktad givare och förekomst och behandling av kronisk GvHD (cGvHD). T-cells depleterande behandling med ATG och helkroppsbestrålning (TBI) är förenat med ökad risk för reaktivering av CMV och EBV (1). Primärinfektion efter stamcellstransplantation kan i många fall ge relativt sparsamma kliniska symptom men mononukleosliknande bild förekommer.

*Asymptomatisk reaktivering* av EBV är vanlig under de första månaderna efter en transplantation och det finns i dag inga tydliga riktlinjer för tolkning av EBV-DNA genomekvivalenter mätt med PCR i serum efter en stamcellstransplantation. Mycket tyder på att en snabb ökning av antalet genomekvivalent förekommer tidigt i utvecklingen av en PTLD.

## Humant Herpesvirus-6 (HHV6)

De flesta barn genomgår infektion med HHV6 tidigt i livet. Viruset stannar latent i t ex monocyter och makrofager under hela livet efter en primärinfektion. Reaktivering av viruset hos immunsupprimerade patienter är vanlig och ses tidigt hos över hälften av stamcellstransplanterade patienter. Merparten av reaktiveringarna ger inga symptom men hudutslag förekommer hos vissa patienter. Allvarligare komplikationer i form av encefalit förekommer men är mycket ovanliga. I dessa fall har patienten ofta symptom i form av sänkt medvetande, kramper.

## Adenovirus

Adenovirus är en vanlig orsak till luftvägsinfektion och gastrointestinal infektion hos barn under 5 år. Efter genomgången infektion utvecklar en immunkompetent individ antikroppar, men bara mot den specifika adenovirusstammen. Viruset stannar kvar förmodligen latent i lymfoid vävnad efter en infektion.

Primärinfektion orsakad av adenovirus efter transplantation ger ofta svår sjukdom; pneumonit, encefalit, hepatit, gastroenterit och även hemorragisk cystit och är förenat med hög mortalitet. Adenovirusorsakad död har rapporterats hos mellan 2-6% av stamcells-transplanterade barn (2).

## Luftvägsvirus

Luftvägsvirus som RSV, influenzavirus, parainfluenzavirus, metapneumovirus, coronavirus och rhinovirus kan orsaka pneumoni hos stamcellstransplanterade patienter. En sådan pneumoni är förenad med hög mortalitet. Infektion med luftvägsvirus kan ge relativt lindriga symptom under neutropenifasen, men ofta mer uttalade besvär i samband med *take* av märgen.

## Varicella zoster

Även patienter som genomgått vattkoppor innan transplantationen riskerar att utveckla allvarlig infektion om de exponeras för vattkoppor under första tiden efter stamcellstransplantation. Barnen bör därför skyddas mot exposition under de första 6-12 månaderna efter transplantationen. Vid återgång till skola eller dagis ska information gå ut angående smittrisen.

# Arbetsbeskrivning

## A. Utredning vid misstänkt virusinfektion

Vid antibiotikaresistent feber (feber >3-5 dagar trots bredspektrumantibiotika) eller vid annan misstanke om virusinfektion bör utredning för virusinfektion genomföras.

Observera att serologiska prover inte ger tillförlitliga resultat på patienter som nyligen genomgått allogen stamcellstransplantation utan all virusdiagnostik måste ske med PCR-teknik eller annan direktidentifiering av virus.

- Vid oklar feber: CMV, EBV, Adenovirus kontrolleras i serum med PCR-teknik.
- Vid långvarig benmärgsdepression bör parvovirus B 19 (PCR i blod eller benmärg) kontrolleras.
- Vid luftvägssymtom kontrolleras förekomst av luftvägsvirus.
- Vid leverpåverkan: kontrolleras CMV, EBV, Adenovirus och Hepatit B och C med PCR i serum.
- Vid misstanke om encefalit: kontrollera "neurotrofa virus"-blocket i likvor. Ger svar på HSV 1 och 2, Humant herpesvirus typ 6 (HHV6), Epstein Barrvirus (EBV), Varicella Zostervirus (VZV), Cytomegalovirus (CMV) och under säsong även enterovirus.
- Vid mukositt kontrollera prov för herpes simplex från blåsor eller sår.

## B. Behandling vid virussjukdom

### Profylaktisk behandling

Aciclovir (Zovirax®) eller valaciclovir (Valtrex®) ges till alla transplanterade patienter under 6-12 månader efter transplantationen.

### EBV

#### Behandling av misstänkt eller manifest PTLD

Vid snabbt stigande nivåer i serum kan den immunosuppressiva behandlingen behöva minskas eller sättas ut och pre-emptiv behandling med rituximab (Mabthera®) behöva övervägas.

#### Behandling av adenovirusinfektion

Vid en manifest adenovirusinfektion definierat som kliniska symptom och viruskopior  $>5 \log$  Geq/ml ( $10^5$  Geq/ml) i serum) bör behandling med cidofovir initieras snarast (Neofytos et al, Bhadri et al) Om tveksam adenovirusinfektion där adenokopior i serum  $< 3 \log$  Geq/ml (=1000 Geq/ml) i serum bör förnyad provtagning göras så snart svar anlänt. Om det i det andra provet finns en klar tendens till snabb ökning av antalet viruskopior ( $>4 \log$  Geq/ml vid andra provet) bör behandling med cidofovir påbörjas.

Virus specifika T-celler skördade från donatorn alternativt tredje part kan framställas via Stamcellslab. Vid svåra, refraktära fall bör diskussioner tas om detta är aktuellt, vg se Rutin SCT-Virusspecifika T-celler.

#### Behandling av HHV6

HHV-6 encefalit kan behandlas med Foscarnet eller Ganciclovir (3).

#### Behandling av influensainfektion

Influensa behandlas enligt FASS.

#### Behandling av RSV

Vid infektion med RSV bör behandling med ribavirin (Rebetol®) övervägas. Behandlingen ges i första hand oralt men även systemisk behandling kan vara aktuell.

#### Behandling av Varicella zoster

*Första året efter SCT (eller så länge patienten behandlas för GvHD):*

- Vid säker exposition bör patienterna behandlas med varicella zoster-immunoglobulin, inom 72 timmar. Detta ges im i dosen 0,2 ml/kg. Vid misstänkt exposition behandlas profylaktiskt med aciclovir (Zovirax®) eller valaciclovir (Valtrex) under 21 dagar från smittotillfället.
- Vid manifest vattkoppsjukdom: inläggning på infektionsklinik och behandling med iv aciclovir.

*Andra året efter SCT:*

- Vid säker exposition behandlas patienten profylaktiskt med aciclovir (Zovirax®) eller valaciclovir (Valtrex®) under 21 dagar från smittotillfället.
- Vid misstänkt exposition kan man avvakta kliniska symptom på vattkoppor.
- Vid manifest vattkoppor, bedömning och tät kontakt med infektionsklinik och behandling med iv aciclovir om tecken till allvarigt sjukdomsförlopp.

Efter två år kan de allra flesta patienter vaccineras mot vattkoppor (se PM SCT-Vaccination efter SCT).

## 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. Kullberg-Lindh C, Mellgren K, Friman V, et al. Opportunistic virus DNA levels after pediatric stem cell transplantation: serostatus matching, anti-thymocyte globulin, and total body irradiation are additive risk factors. *Transpl Infect Dis*. 2011 Apr;13(2):122-30.
2. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol*. 2003 Jun;70(2):228-39.
3. Zerr DM et al. Effects of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:309-317
4. Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Hematology & Oncology*. 2013;6:94. doi:10.1186/1756-8722-6-94.

## Granskare/arbetsgrupp

Elin Öfverberg, barnsjuksköterska, Barncancercentrum.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje verkställighet

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

**Innehållsansvar:** Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

**Granskad av:** Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

**Godkänd av:** Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-184

**Version:** 8.0

**Giltig från:** 2023-05-29

**Giltig till:** 2025-05-26