

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V10220659

Behandlingsmuligheder ved kronisk norovirusinfektion hos immunkompromitterede patienter

Ann-Camilla Worsøe Christensen¹, Camilla Helldbjerg Drabe¹, Anne-Mette Lebech^{1, 2} & Terese L. Katzenstein¹

1) Infektionsmedicinsk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V10220659

Norovirus er på verdensplan den hyppigste årsag til udbrud af ikkebakteriel gastroenteritis. Norovirusgastroenteritis er karakteriseret ved akut indsættende kvalme, opkastning, mavesmerter og vandig diarré. Mindre hyppige symptomer er feber, hovedpine og muskelømhed. Som oftest har infektionen et mildt selvbegrænsende forløb. Længerevarende og kroniske alvorlige forløb af norovirusgastroenteritis kan dog forekomme hos immunkompromitterede patienter.

HOVEDBUDSKABER

- Immunkompromitterede patienter kan få en årelang kronisk norovirusinfektion.
- Kronisk norovirusinfektion kan være invaliderende og føre til malabsorption og markant vægttab.
- Ingen lægemidler er godkendt til behandling af norovirusinfektion. Nitazoxanid er aktuelt det bedste bud.

Formålet med denne artikel er at beskrive forekomst, risikogrupper og symptombillede ved kronisk norovirusinfektion samt at gennemgå resultaterne af forskellige behandlingstiltag hos patienter med kronisk norovirusinfektion.

NOROVIRUSGASTROENTERITIS

Norovirus er den hyppigste årsag til viral gastroenteritis [1]. Det estimeres, at norovirus på verdensplan årligt forårsager ca. 699 mio. infektioner og omkring 200.000 dødsfald [1]. Norovirus kan forårsage såvel sporadiske som epidemiske udbrud [2], og individer kan smittes flere gange [2]. Norovirus, som i folkemunde på dansk benævnes Roskildesygge og på engelsk winter vomiting disease [3], forekommer særligt om vinteren med højere smittetal mellem oktober og marts måned end resten af året. Norovirusudbrud ses ofte som lokale epidemier på f.eks. skoler, hospitaler og andre institutioner [2].

Efter en inkubationstid på 12-48 t. viser norovirusgastroenteritis sig typisk som en akut tilstand med diarré, kvalme, opkastning, hovedpine og feber, som oftest er selvlimiterende inden for 24-48 t. [2]. Norovirus er meget smitsom, og smitte sker primært gennem dråbesmitte, fækalt-oralt igennem kontaminerede fødevarer eller direkte ved kontaktsmitte [1], hvor udskilleelsesperioden har en median på syv dage [2].

Norovirus er et enkeltstrengt RNA-virus uden kappe, tilhørende *Caliciviridae*-familien [1]. Norovirus inddeles i

flere genogrupper, hvoraf langt den hyppigste er genotypen GII.4 [4]. GII.4 er estimeret at have forårsaget 55-85% af de påviste udbrud og at være associeret med højere risiko for alvorlige sygdomsforløb og højere indlæggelses- og mortalitetsrater end andre genotyper [2].

Det er fortsat uafklaret, hvordan norovirus opnår celleadgang, og hvilke(n) receptor(er) der er involveret, ligesom der mangler forståelse for de mekanismer, der forårsager den endocytiske internalisering af viruspartiklerne efter receptorbinding [1, 2].

KRONISK NOROVIRUSFORLØB

I de senere år har der været rapporteret om et stigende antal tilfælde af kronisk norovirusgastroenteritis hos immunkompromitterede patienter, herunder personer med medfødte immundefekter, organtransplanterede og personer, som lever med hiv [3]. En undersøgelse fra Texas i 2015 viste, at 22% af 116 organ- eller knoglemarvstransplanterede pædiatriske patienter blev smittet med norovirus. Over halvdelen af disse tilfælde krævede hospitalsindlæggelser og havde længerevarende (diarré i over 14 dage) norovirusgastroenteritis [5]. Der findes ikke en generelt accepteret definition af kronisk norovirusinfektion. I litteraturen angives kronisk norovirus hos patienter med gastrointestinale symptomer varierende fra få uger til > 6 år [6-8]. Dog benyttes hyppigt symptomvarighed og virusudskillelse i > 14 dage [9].

Hos immunkompromitterede patienter er beskrevet årelange sygdomsforløb med kronisk norovirusinfektion med persisterende diarré og virusudskillelse [6, 10]. Tilstanden er svært invaliderende og i værste fald livstruende med komplikationer i form af markant vægttab, underernæring, dehydrering og elektrolytforstyrrelser [3, 10]. Ved kronisk norovirusgastroenteritis er der beskrevet histopatologiske forandringer i tarmepitelet med bl.a. villusatrofi og sekundært hertil malabsorption [8], der yderligere kan øge morbiditeten [3].

Hos patienter med almindelig variabel immundefekt (CVID) ses ofte såkaldt CVID-enteropati, som giver cøliakilignende symptomer i form af diarré, kvalme, malabsorption og villusatrofi, men glutenfri diæt har ingen effekt tilstanden [8]. Årsagen til CVID-enteropati er endnu ukendt, men i 2015 foreslog *Woodward et al* [8], at kronisk norovirus kunne være en mulig årsag hertil. Forfatterne beskrev forekomst af norovirusgastroenteritis hos patienter med CVID-enteropati, og at viral clearance resulterede i genoprettelse af normalt tarmepitel [8].

NOROVIRUSEVOLUTION HOS IMMUNKOMPROMITTEREDE PATIENTER

I et studie af norovirusudbrud undersøgte man bl.a. parrede virusprøver taget med et medianinterval på 45 dage fra seks immunkompromitterede patienter med kronisk norovirusinfektion. På sekvensanalyser sås tegn på person til person-transmission efter in vivo-virusevolution [11]. I et andet studie fra 2022 [12] undersøgte den virale evolution over ca. tre år hos en patient med CVID og kronisk norovirusgastroenteritis [12]. Der blev rapporteret om udvikling af unikke subclusters til GII.4-genotypen som udtryk for, at norovirus er underlagt selektionspres. Hvilken betydning dette har for virus' infektiøse potentiale, er uafklaret. Det er muligt, at norovirus i forbindelse med den langvarige adaptation til værten mister smittekapacitet [12].

FOREBYGGELSE OG BEHANDLING AF KRONISK NOROVIRUSENTERITIS

Der er ingen EMA-/FDA-godkende vacciner til forebyggelse af norovirusinfektion. Flere vaccinekandidater er under afprøvning. Der er heller ingen godkendte behandlinger for kronisk norovirusgastroenteritis [4, 6, 10]. Nitazoxanid, ribavirin og enteralt administreret immunglobulin er blevet forsøgt som off-label-behandling og afprøvet empirisk med varierende resultater [4]. Nye behandlingsprincipper er under afprøvning [13].

Resultaterne af de forskellige behandlinger mod kronisk norovirusgastroenteritis fremgår af **Tabel 1**, og en oversigt over de oftest benyttede behandlings dosering og varighed kan ses i **Tabel 2**.

TABEL 1 Oversigt over publicerede resultater af behandling for kronisk norovirusgastroenteritis i form af nitazoxanid, ribavirin og oralt administreret immunglobulin.

Reference	Patienter, n	Resultater	
		symptomer af norovirusinfektion efter endt behandling	norovirus-PCR i fæces efter behandling
Nitazoxanid:			
<i>van Kampen et al, 2022 [4]</i>	1		
<i>González-Morcillo et al, 2022 [18]</i>	1	Uændret	Positiv
<i>Ashton et al, 2021 [19]</i>	1	Aftagende	Positiv
<i>Ghusson & Vasquez, 2018 [17]</i>	2	2 aftagende	1 negativ 1 LFU
<i>Gorgeis et al, 2017 [20]</i>	5	4 aftagende 1 LFU	3 negativ 1 LFU
<i>Jurgens et al, 2017 [23]</i>	3	2 aftagende 1 uændret	2 negativ 1 ikke rapporteret
<i>Echenique et al, 2016 [7]</i>	1	Uændret	-
<i>Morris & Morris, 2015 [21]</i>	14	12 aftagende 2 recidiv straks efter seponering	7 negativ 7 positiv
<i>Crawford, 2014 [22]</i>	1	Uændret	Ikke rapporteret
<i>Siddiq et al, 2011 [14]</i>	1	Aftagende	Positiv
Ribavirin:			
<i>Ottosson et al, 2022 [12]</i>	1	Uændret	Positiv
<i>van Kampen et al, 2022 [4]</i>	1	Uændret	-
<i>González-Morcillo et al, 2022 [18]</i>	1	Uændret	Positiv
<i>Woodward et al, 2015 [8]</i>	5	2 aftagende 3 uændret	2 negativ 3 positiv
Enteralt administreret immunglobulin:			
<i>van Kampen et al, 2022 [4]</i>	1	Aftagende	Negativ
<i>González-Morcillo et al, 2022 [18]</i>	1	Uændret	Positiv
<i>Christensen et al, 2022^a</i>	2	2 uændret	2 positiv
<i>Nussbaum et al, 2020 [6]</i>	9	8 aftagende 1 uændret	-
<i>Ronchetti et al, 2014 [16]</i>	1	Uændret	Positiv
<i>Degot et al, 2013 [24]</i>	6	6 aftagende	-
<i>Chagla et al, 2013 [26]</i>	1	Aftagende	Negativ
<i>Ebdrup et al, 2011 [15]</i>	1	Aftagende	Negativ
<i>Florescu et al, 2008 [25]</i>	2	2 aftagende	2 negativ

LFU = lost to follow-up.

a) Kontakt forfatterne for yderligere oplysninger.

TABEL 2 Oversigt oftest benyttede behandlings dosering og varighed.

Præparat	Dosering	Behandlingsvarighed
Nitazoxanid	500 mg × 2 dgl. [4, 15, 17, 18]	Stor variation: 5-30 dage [4, 7, 17, 18, 20]
Ribavirin	400 mg × 2 dgl. [4, 12]	Stor variation: 3-12 mdr. [4, 12, 18]
Enteralt administreret immunglobulin	10 ml 15-18%, hver 6. t., i alt × 8 [6]	2 døgn [6]
Favipiravir	1.200 mg × 2 dgl. [30]	2 uger [30]

Nitazoxanid

Nitazoxanid er et antiparasitært middel med en potentielt bredspektret antiviral virkning, herunder også på norovirus. Nitazoxanid aktiverer proteinkinaser, der fosforylerer eukaryotic initiation factor 2- α og dermed modulerer værtscellens antivirale respons [14, 27]. Den præcise antivirale virkningsmekanisme over for norovirus er ikke kendt, men kasuistisk er der over de seneste år beskrevet effekt af behandlingen [27]. De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med nitazoxanid er milde mavesmerter, hovedpine, diarré og kvalme [28]. Den oftest benyttede dosering af nitazoxanid er 500 mg × 2 dagl., behandlingsvarigheden varierer mellem fem og 30 dage (Tabel 2) [4, 7, 14, 17-21].

I alt 30 patienter er rapporteret at være blevet behandlet for kronisk norovirusgastroenteritis med nitazoxanid (Tabel 1) [4, 7, 14, 17-23]. Af de 30 patienter var 19 knoglemarvstransplanterede, to var i kemoterapibehandling, syv var organtransplanterede, og to havde COVID. Effekt af behandlingen i form af aftagende symptomer blev rapporteret hos 24 ud af 28 patienter [4, 7, 14, 17-23], dog med recidiv af symptomerne hos to patienter umiddelbart efter seponering af nitazoxanid [21]. To patienter var lost to follow-up [17, 20].

Der foreligger kun et RCT fra 2006, hvor man har sammenlignet nitazoxanid med placebo. I alt 13 patienter, som var testet positive for norovirusgastroenteritis med en symptomvarighed > 3 dage, blev randomiseret og observeret over 14 dage. Studiet viste en reduktion af symptomvarighed på en dag i den aktive arm (median 1,5 dag) versus placebo (median 2,5 dage) [28]. Med inkludering af patienter med en symptomvarighed \geq 3 dage testede studiet effekt af behandling hos patienter med akut norovirusgastroenteritis.

Aktuelt pågår et fase 2-RCT, hvor man sammenligner effekten af nitazoxanid med placebo på norovirusinfektion med symptomvarighed 14 dage eller > 14 dage. I alt er planlagt inkluderet 160 organ- eller knoglemarvstransplanterede patienter, som er diagnosticeret med norovirusinfektion [9].

Resultater af behandling med nitazoxanid på kronisk norovirus er varierende, men majoriteten af patienterne oplevede effekt på symptomerne.

Ribavirin

Ribavirin er en purinanalog med en bred antiviral virkning. Den præcise virkningsmekanisme kendes ikke [4]. Den hyppigst anvendte dosering er 400 mg × 2 dagl. Behandlingsvarigheden varierer fra tre til 12 mdr. (Tabel 2) [4, 12, 18].

Resultater fra i alt otte patienter med COVID, som blev behandlet for kronisk norovirusinfektion med ribavirin, er summeret i Tabel 1 [4, 8, 12, 18]. To patienter havde god effekt af ribavirinbehandling, som resulterede i klinisk bedring med aftagende symptomer, og at de begge efterfølgende testede negative for norovirus [8].

Behandlingen var ineffektiv for fem andre patienter, hvis symptomerne forblev uændrede, og som efterfølgende vedvarende testede positiv for norovirus [8, 12, 18]. En patient, der uden succes var blevet behandlet med

nitazoxanid, blev efterfølgende forsøgt behandlet med ribavirin, fortsat uden effekt, og vedkommende testede fortsat positiv for norovirus [4].

In vitro-undersøgelser af human norovirusreplikation har vist en mulig synergistisk effekt af kombinationsbehandling med ribavirin og nitazoxanid [29].

Enteralt administreret immunglobulin

Norovirusreplikation sker i lumen af mave-tarm-kanalen. Det er derfor blevet foreslået, at enteralt administreret immunglobulin kunne være en effektiv behandling [25]. Immunglobulin er blevet administreret via en duodenalsonde for at undgå nedbrydning ved lavt pH i ventriklen. Anvendt dosering har været human immunglobulin 15-18%, 10 ml × 4 dagl. i to dage svarende til otte doser (Tabel 2) [4, 6, 25].

Der er beskrevet behandling med enteralt administreret immunglobulin hos i alt 24 immunkompromitterede patienter med kronisk norovirusgastroenteritis, heraf blev der rapporteret effekt hos 19. Af disse var 18 organtransplanterede [6, 25, 24-26], og én patient var diagnosticeret med CVID [4] (Tabel 1). Der er rapporteret om remission af symptomer og negativ norovirustest i en periode, der spænder fra umiddelbart efter behandlingen til fire måneder efter endt behandling. Der blev ikke rapporteret om bivirkninger ved behandlingen [4, 6, 15, 24-26].

Persisterende diarré og vedvarende påvisning af norovirus i fæces otte uger efter behandlingen med enteralt administreret immunglobulin, er rapporteret hos en patient med kronisk lymfatisk leukæmi [16], en nyre- og pancreastransplanteret patient [6] samt en patient med CVID [18]. På Rigshospitalet er der for nylig forsøgt behandling med enteralt immunglobulin til to patienter med CVID og svært invaliderende kronisk norovirusgastroenteritis. Begge patienter var i subkutan immunglobulinsubstitution med IgG-niveau > 7 g/l. Der var ingen klinisk effekt af enteralt immunglobulin, og begge patienter testede vedvarende positive for norovirus-PCR i fæces to måneder efter endt behandling.

Favipiravir

I 2021 udkom en protokol om behandling af norovirusinfektion hos immunkompromitterede patienter fra Institute of Immunity and Transplantation, Royal Free London NHS Foundation Trust [30]. Her anføres, at favipiravir kan være en mulighed til behandling af kronisk norovirusgastroenteritis. Favipiravir er en nukleosidanalogue, som har et bredt antiviralt spektrum og som synes veltålt med få bivirkninger baseret på data fra 1.400 patienter, hvor stoffet er anvendt til behandling af influenza. In vitro-studier har vist virkning af favipiravir på murin norovirus i cellekulturer. Iht. ovenstående protokol anbefales det at afprøve favipiravir 1.200 mg × 2 dagl. i 14 dage mod kronisk norovirusgastroenteritis [30]. Der foreligger dog ikke humane data, som støtter effekt af favipiravir på kronisk norovirusinfektion.

DISKUSSION OG KONKLUSION

Der er ingen generelt accepteret definition af kronisk norovirusgastroenteritis, men oftest benyttes symptomvarighed > 14 dage [9]. Der findes ingen godkendte vacciner til forebyggelse eller behandlinger af norovirus [4, 6, 10]. Nitazoxanid, ribavirin samt enteralt administreret immunglobulin er forsøgt som off-label behandling. Der er få og relativt små studier af effekten heraf, og studierne er hovedsageligt kasuistikker med få patienter. Resultaterne er meget varierende for alle tre behandlinger, hvorfor der ikke entydigt kan peges på en af behandlingerne som værende den foretrukne empiriske behandling mod kronisk norovirusgastroenteritis. Favipiravir er ligeledes blevet foreslået som mulig behandling på baggrund af in vitro-studier, dog er denne endnu ikke undersøgt klinisk mod kronisk norovirusgastroenteritis. Der er et stort behov for yderligere undersøgelser for at få den rette viden om kronisk norovirusgastroenteritis, og hvordan dette kan behandles

mest effektivt. Tilstanden kan dog være så invaliderende, at behandlingsforsøg med et eller flere af de her gennemgåede præparater kan forsøges. Eftersom alle præparater ser ud til at have en god sikkerhedsprofil, kunne man starte med nitazoxanid, da dette kan administreres hjemme og er det billigste præparat, om end en sådan anbefaling vil være på laveste evidensniveau.

Korrespondance *Terese L. Katzenstein*. E-mail: terese.katzenstein@regionh.dk

Antaget 26. januar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. marts 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2023;185:V10220659

SUMMARY

Treatment options for chronic norovirus infection in immunocompromised patients

Ann-Camilla Worsøe Christensen, Camilla Heldbjerg Drabe, Anne-Mette Lebech & Terese L. Katzenstein

Ugeskr Læger 2023;185:V10220659

Norovirus is generally an acute infection causing symptoms such as diarrhea, nausea, and vomiting lasting for 24-48 hours. However, for immunocompromised patients, norovirus gastroenteritis can last for several years and result in villous atrophy and lead to severe malnutrition, dehydration, electrolyte imbalance and continuous viral shedding. Several treatment strategies have been suggested in case reports: nitazoxanide, ribavirin and enterally administered immunoglobulin with varying results. Favipiravir is also suggested but not tested on humans, highlighting the need for further research.

REFERENCER

1. Netzler NE, Enosi DE, White PA. Norovirus antivirals: where are we now? *Med Res Rev.* 2019;39(3):860-886. doi:10.1002/med.21545.
2. Ludwig-Begall LF, Mauroy A, Thiry E. Noroviruses – the state of the art, nearly fifty years after their initial discovery. *Viruses.* 2021;13(8):1541. doi:10.3390/v13081541.
3. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2126-2132. doi:10.1056/NEJMra1207742.
4. van Kampen JJA, Dalm VASH, Fraaij PLA et al. Clinical and in vitro evidence favoring immunoglobulin treatment of a chronic norovirus infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J Infect Dis.* 2022;226(10):1781-1789. doi:10.1093/infdis/jiac085.
5. Ye X, Van JN, Munoz FM, et al. Noroviruses as a cause of diarrhea in immunocompromised pediatric hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1874-1881. doi:10.1111/ajt.13227.
6. Nussbaum EZ, Azar MM, Cohen E et al. Orally administered human immunoglobulin therapy for norovirus enteritis in solid organ transplant recipients: a case series at a single academic transplant center. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(8):e206-e209. doi:10.1093/cid/ciaa093.
7. Echenique IA, Stosor V, Gallon L et al. Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(1):98-104. doi:10.1111/tid.12472.
8. Woodward JM, Gkrania-Klotsas E, Cordero-Ng AY et al. The role of chronic norovirus infection in the enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):320-327. doi:10.1038/ajg.2014.432.
9. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A phase 2 multi-center, prospective, randomized, double-blind

- study to assess the clinical and antiviral efficacy and safety of nitazoxanide for the treatment of norovirus in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395405> (3. okt 2022).
10. Haubrich K, Gantt S, Blydt-Hansen T. Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2018;22(4):e13186. doi:10.1111/petr.13186.
 11. Holzknacht BJ, Franck KT, Nielsen RT et al. Sequence analysis of the capsid gene during a genotype ii.4 dominated norovirus season in one university hospital: identification of possible transmission routes. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0115331. doi:10.1371/journal.pone.0115331.
 12. Ottosson L, Hagbom M, Svernlöv R et al. Long term Norovirus infection in a patient with severe common variable immunodeficiency. *Viruses*. 2022;14(8):1708. doi:10.3390/v14081708.
 13. Keller M. Adoptive T lymphocyte administration for chronic norovirus treatment in immunocompromised hosts. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04691622> (16. jan 2023).
 14. Siddiq DM, Koo HL, Adachi JA, Viola GM. Norovirus gastroenteritis successfully treated with nitazoxanide. *J Infect*. 2011;63(5):394-397. doi:10.1016/j.jinf.2011.08.002.
 15. Ebdrup L, Böttiger B, Mølgaard H, Laursen AL. Devastating diarrhoea in a heart-transplanted patient. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2011;50(4):263-265. doi:10.1016/j.jcv.2010.11.007.
 16. Ronchetti AM, Henry B, Ambert-Balay K et al. Norovirus-related chronic diarrhea in a patient treated with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukemia. *BMC Infect Dis*. 2014;14:239. doi:10.1186/1471-2334-14-239.
 17. Ghusson N, Vasquez G. Successfully treated norovirus- and sapovirus-associated diarrhea in three renal transplant patients. *Case Rep Infect Dis*. 2018;2018:6846873. doi:10.1155/2018/6846873.
 18. González-Morcillo G, Calderón-Hernanz B, Serrano-López de Las Hazas J et al. Ribavirin-resistant chronic norovirus infection-associated enteropathy in common variable immunodeficiency. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(8):101956. doi:10.1016/j.clinre.2022.101956.
 19. Ashton G, Shand A, Arnott I, Din S. Profound diarrhoea and weight loss in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e236913. doi:10.1136/bcr-2020-236913.
 20. Gorgeis J, Sizemore C, Bashey A et al. Nitazoxanide is effective therapy for norovirus gastroenteritis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(3):S197-S198. doi:10.1016/j.bbmt.2016.12.381.
 21. Morris J, Morris C. Nitazoxanide is effective therapy for norovirus gastroenteritis after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):S255-S256. doi:10.1016/j.bbmt.2014.11.405.
 22. Crawford C. Immunocompromised transplant patient shows promising findings to serum-derived bovine immunoglobulin/protein isolate (SBI): 1511. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2014;109:S444.
 23. Jurgens PT, Allen LA, Ambardekar AV, McIlvenna CK. Chronic norovirus infections in cardiac transplant patients: considerations for evaluation and management. *Prog Transplant*. 2017;27(1):69-72. doi:10.1177/1526924816679843.
 24. Degot T, Leclercq A, Gairard-Dory A et al. Oral human serum immunoglobulin for norovirus diarrhea in pulmonary transplant patients. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57):2690.
 25. Florescu DF, Hill LA, McCartan MA, Grant W. Two cases of norwalk virus enteritis following small bowel transplantation treated with oral human serum immunoglobulin. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):372-375.
 26. Chagla Z, Quirt J, Woodward K et al. Chronic norovirus infection in a transplant patient successfully treated with enterally administered immune globulin. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2013;58(1):306-308. doi:10.1016/j.jcv.2013.06.009.
 27. Tan EM, Cawcutt KA, Zomok CD et al. Activity of nitazoxanide against viral gastroenteritis: a systematic review. *Int J Travel Med Glob Health*. 2017;5(4):107-112. doi:10.1517/ijtmgh.2017.22.
 28. Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(10):1423-1430. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03128.x.
 29. Dang W, Xu L, Ma B et al. Nitazoxanide inhibits human norovirus replication and synergizes with ribavirin by activation of cellular antiviral response. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e00707-18. doi:10.1128/AAC.00707-18.
 30. Lowe D. Protocol for managing norovirus infection in antibody-deficient patients. http://www.leedsformulary.nhs.uk/docs/5.3%20ProtocolRoyalFreev2.5Nov21_FavipiravirChronicNorovirusInImmunodeficiency.pdf?UNLID= (3. okt 2022).