

## Kasuistik

# Maribavir til behandling af cytomegalovirusinfektion hos en levertransplanteret patient

Josefine Amalie Loft<sup>1</sup>, Peter Theut Riis<sup>2</sup>, Nicolai Aagaard Schultz<sup>3</sup>, Stephanie Bjerrum<sup>1</sup>, Kristian Schønning<sup>4</sup>, Christian Ross Pedersen<sup>3</sup>, Paul Suno Krohn<sup>3</sup> & Susanne Dam Nielsen<sup>1</sup>

1) Afdeling for Infektionssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Dermato-Venerologisk Afdeling og Videncenter for Sårheling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 3) Afdeling for Organkirurgi og Transplantation, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Afdeling for Klinisk Mikrobiologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V11230726. doi: 10.61409/V11230726

Infektion med cytomegalovirus (CMV) hos immunkompetente personer er selvlimiterende, medfører få/ingen symptomer og kræver ikke behandling. Hos organtransplanterede patienter er CMV-infektion derimod en frygtet komplikation, som er forbundet med øget morbiditet og mortalitet og øger risikoen for afstødning [1]. Førstevalgsbehandlingen til CMV-infektion uden organinvolvering er p.o. givet valganciclovir. Ved behandlingsrefraktær CMV-infektion anvendes i.v. givet ganciclovir eller foscarnet. Maribavir er et nyligt godkendt antiviralt præparat, der hæmmer den CMV-specifikke kinase UL97. Maribavir er ikke førstevalgsbehandling, men kan anvendes hos organ- eller stamcelletransplanterede patienter til behandlingsrefraktær CMV-infektion (ved mangel på fald i CMV-DNA > 1 10<sub>log</sub> efter mindst to ugers korrekt doseret behandling) med eller uden resistens. I tillæg kan maribavir anvendes, hvis anden behandling ikke kan bruges [2, 3].

Vi præsenterer her en af de første sygehistorier i Danmark, hvor maribavir er blevet anvendt til behandling af CMV-infektion hos en levertransplanteret patient, hos hvem der var mistanke om samtidig toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

## SYGEHISTORE

En 49-årig mand var fire mdr. tidligere levertransplanteret pga. alkoholisk levercirrose; og han fik derfor immunsupprimerende behandling med tacrolimus, mycophenolatmofetil (MMF) og prednisolon. Da CMV-serostatus var donor+/recipient- ved transplantationen, havde patienten høj

risiko for CMV-infektion, og han havde derfor fået tre mdr.s profylaktisk valganciclovir givet p.o. Fire mdr. efter transplantation var hans CMV-DNA-niveau positivt (300 IE/ml), og han startede behandling med p.o. givet valganciclovir 900 mg × 2 dagl. Samtidig var MMF-behandlingen blevet pauseret (på dag nul). På dag to fik patienten et makulopapuløst udslæt, der initialt blev set an. Trods syv dages valganciclovirbehandling steg CMV-DNA-niveauet til 31.800 IE/ml, og tacrolimusdosis blev reduceret. Patienten blev indlagt med progredierende udslæt og behov for observation af behandlingsrespons. Han havde ingen symptomer på CMV-infektion, og han var tidligere hudrask uden disposition til hudlidelser og uden komorbiditet. På mistanke om medikamentelt udslæt udløst af valganciclovir var det nødvendigt at skifte behandling til foscarnet. Da udslættet fortsat progredierede, blev tilstanden på dag ni vurderet af dermatologer, som beskrev udbredt makulopapuløst udslæt i et annulært mønster universelt på krop og ekstremiteter. I håndfladerne var der enkelte bullae og kokardelignende formationer. På huden på øvre ryg var der positivt Nikolskis tegn (**Figur 1**). Tilstanden blev betragtet som mulig TEN, som er en potentielt livstruende og oftest medicinudløst sygdom. Alternativt blev der overvejet erythema multiforme (EM). Da EM ikke altid klinisk kan skelnes fra TEN, blev der taget stansebiopsi til frysemikroskopi og histologi.

**FIGUR 1** Levertransplanteret patient med cytomegalovirus-infektion. Der opstod udslæt få dage efter start på behandling med valganciclovir. Figuren viser patienten med udslæt på ryggen på dag ni. Foto bringes med patientens tilladelse.



Det viste sig, at foscarnet var i restordre i hele landet, og pga. bekymring for valganciclovirudløst TEN var ganciclovir absolut kontraindiceret. På dag 13 blev behandlingen derfor skiftet til maribavir efter godkendelse af Task Force for Rationel Medicinanvendelse, og patienten startede i

behandling med 800 mg dagl. i otte uger og blev udskrevet i stabil tilstand. På dag 23 var udslættet væk, og på dag 29 var CMV-DNA-testen negativ. Biopsien viste senere svær EM. I hele forløbet var patienten klinisk stabil med acceptabel biokemi og god graffunktion. Der var ikke CMV-resistens ved sekventering, og patientens CMV-DNA-test var vedvarende negativ efter behandlingsophør.

## DISKUSSION

Det kan være klinisk vanskeligt at skelne TEN fra EM. Diagnosen er klinisk, men bør bekræftes histologisk. Kun i én kasuistik har man beskrevet en mulig association mellem CMV og TEN [4]. EM er derimod en benign selvlimiterende tilstand, som primært er infektionsudløst, og EM kan udløses af CMV [5]. I dette tilfælde var der mistanke om valganciclovirudløst TEN, der ikke kunne afkræftes uden biopsi. Grundet høj viral load var fortsat antiviral behandling nødvendig. Da ganciclovir var kontraindiceret og foscarnet i restordre, blev maribavir anvendt med god effekt.

Maribavir blev godkendt af Medicinrådet den 21. juni 2023. Behandling gives i otte uger, og fordelene ved maribavir er bl.a. p.o. dispensering, færre og mindre alvorlige bivirkninger, og at flere patienter med behandlingsrefraktær CMV opnår CMV-clearance end ved behandling med andre præparater mod CMV [2, 3].

Sygehistorien illustrerer, at maribavir kan være et effektivt alternativ til ganciclovir og foscarnet ved CMV-infektion hos organtransplanterede.

**Korrespondance** *Josefine Amalie Loft*. E-mail: [josefine.amalie.loft.jakobsen@regionh.dk](mailto:josefine.amalie.loft.jakobsen@regionh.dk)

**Antaget** 26. januar 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 8. april 2024

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

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V11230726

**doi** 10.61409/V11230726

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### **Maribavir for treatment of cytomegalovirus infection in a liver-transplanted patient**

Cytomegalovirus infection (CMV) can be fatal for organ transplant recipients as shown in this case report. Maribavir is a recently approved drug, which can be used for therapy-refractory CMV infection or when other treatment options cannot be used. The patient in this case report was a CMV-infected liver transplant recipient, who developed a severe erythema and high CMV DNA

during valganciclovir therapy. Toxic epidermal necrolysis was suspected. The patient was treated with maribavir, and both CMV DNA and the skin normalised. This case illustrates that maribavir is a useful alternative to other antiviral drugs for CMV infection.

## REFERENCER

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>
2. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. maribavir til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens), 2023. <https://medicinraadet.dk/media/5ajjosrs/medicinraadets-anbefaling-vedr-maribavir-til-refraktær-cmv-infektion-vers-1-0-x.pdf> (21. nov 2023).
3. Razonable RR. Oral antiviral drugs for treatment of cytomegalovirus in transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(9):1144-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.020>
4. Khalaf D, Toema B, Dabbour N et al. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e 2011004. doi: <https://doi.org/10.4084/mjhid.2010.004>
5. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema multiforme: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2019;100(2):8288.