

Svampinfektioner hos vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13562

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Rekommendation.....	2
Profylax med antimykotikum.....	2
Bakgrund.....	2
Profylax mot candida.....	2
Profylax mot Aspergillus/annan mögelsvamp.....	3
Profylax mot Pnemocystis jiroveci Pneumoni (PJP).....	3
Empirisk behandling med antimykotikum.....	3
Bakgrund.....	3
Högrisk patienter.....	4
Terapi rekommendation (empirisk behandling).....	4
Svampdiagnostik.....	4
Lågrisk patienter.....	5
Behandling vid påvisad invasiv svampinfektion.....	5
Referenser.....	5
Dokumenthistorik.....	7

Syfte och omfattning

Rekommendationer som riktar sig till läkare vid sektionen för hematologi (HEM) och beskriver antimykotika som profylax, empirisk behandling samt behandling vid påvisad svampinfektion hos patienter från och med 18 år med hematologiska sjukdomar.

För rekommendationer till barn < 18 år, se [Svampinfektioner, utredning, diagnostik och behandling BARN 18453](#).

Termer och förkortningar

HEM	Sektionen för hematologi
GvHD	Graft versus Host Disease
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommendation

Profylax med antimykotikum

Bakgrund

Nystatin har ett mycket snävt candidaspektrum, ger enbart lokalt skydd i munhålan (inte alla slemhinnor), och är inte beprövat i randomiserade kliniska studier.

Profylax med flukonazol (Diflucan®, Fluconazol®) i hög dos (400 mg per dag, i 100 dagar efter allogen HSCT) har i kliniska studier påvisat minskad risk för ytliga candidainfektioner, djupa candidainfektioner och candidemi-relaterad mortalitet. Mikrobiologiska studier har samtidigt påvisat, vid långtids flukonazolbehandling, ökad risk för resistensutveckling mot flukonazol och ökade risk för infektioner med icke-albicans stammar. Flukonazol har ingen effekt på aspergillus som är den vanligaste orsaken till invasiv svampinfektion hos patienter med hematologisk sjukdom.

Risk för invasiv candidainfektion i form av candidemi och hepatosplenal candidiasis är låg hos dessa patienter varför långtidsprofylax med högdos flukonazol är svår att motivera.

Lågdos flukonazol (100 mg per dag enbart under neutropeni fas) kan minska morbiditeten relaterad till ytliga candidainfektioner och ger troligen ett viss skydd mot invasiv candidainfektion.

Profylax med posaconazol (Noxafil®) har i studier påvisat signifikant minskad risk för invasiva svampinfektioner (candida och aspergillus) och svamprelaterad mortalitet hos allogen HSCT patienter med GvHD och dessutom en förbättrat total överlevnad hos patienter med akut leukemi och MDS. Den f.n. relativt låga incidensen av invasiva svampinfektioner i Sverige tillsammans med den höga kostnaden talar dock emot rutinmässig posakonazol-profylax.

Profylax mot candida

Candidaprofylax ges huvudsakligen för att förebygga ytliga hud- och slemhinneinfektioner (tveksam effekt på djupa candidainfektioner)

- Flukonazol (K. Fluconazol®, K. Diflucan®) 100 mg x 1 under neutropenifas till HSCT patienter och till cytostatikabehandlade patienter med förväntad långvarig neutropeni (>10 dagar).

Profylax mot Aspergillus/annan mögelsvamp

Profylax mot aspergillus rekommenderas inte rutinmässigt till alla leukemi och HSCT patienter.

Till enskilda patienter med mycket hög risk för aspergillusinfektion bör profylax posaconazol (Noxafil®) tabletter ges. Rekommenderad dosering är 300mg x1 dagligen (efter laddningsdos första dagen 300 mg x 2). Gäller följande patientgrupper:

- Patienter med MDS/AML i induktions-/reinduktionsfasen med ovanligt långdragen neutropeni och täta cytostatikakurer redan innan HSCT (ges enbart under neutropenifas). **Ingen profylax 2 dygn före och under cytostatikabehandling**
- Patienter med ALL som får intensivbehandling enligt NOPHO protokollet, dvs. enbart **block kurer** (var god följ instruktion enligt NOPHO, Obs. risk för allvarliga interaktioner med vinkristin, **tre dygns uppehåll gäller inför och efter vinkristinbehandling**).
- Patienter med svår behandlingskrävande akut/kronisk GvHD så länge **intensiv** behandling med immunosupprimerande preparat, såsom högdos kortison (mer än 15 mg per dag som underhållsdos) och andra kombinationsbehandlingar, ska ges posaconazolprofylax som ovan. Preparatet ges som tablett och har dock tveksam effekt hos patienter med svår tarm GvHD. Koncentrationsbestämning kan vara vägledande. Om inget upptag eller vid biverkningar utsätts preparatet. Alternativa preparat som profylax rekommenderas inte rutinmässigt i detta läge.
- Sekundär profylax: Patienter som har haft en sannolik eller bevisad aspergillusinfektion och som skall genomgå HSCT rekommenderas sekundär profylax tills immunrekonstitution. Vorikonazol (första handsval), posakonazol, isavukonazol och amfotericin B i lipidberedning är möjliga alternativ. Obs. risk för interaktioner och nefrototoxicitet varför tillfälligt skifte till en echinocandin under konditioneringsfasen rekommenderas.

Profylax mot Pnemocystis jiroveci Pneumoni (PJP)

Ges enligt nationella riktlinjer för respektive diagnos/behandling (gäller inte HSCT patienter).

- Vid autolog HSCT: ges Eusaprim forte® 1x1 tre dagar per vecka (måndag, onsdag och fredagar) med start vid tagning (neutrofila $>0.5 \times 10^9/L$) och i 3 månader framåt.
- Vid allogen HSCT: ges Eusaprim forte® 1x1 tre dagar per vecka (måndag, onsdag och fredagar) med start vid tagning (neutrofila $>0,5 \times 10^9/L$) och minst 12 månader framåt. Fortsatt behandling aktuell vid aktiv GvHD/försenad immunrekonstitution.
 - Då rekommenderas profylax tills immunosuppression utsätts och därefter i ytterligare 6 månader. Profylax skall dock alltid ges i minst 1 år.
 - Vid sulfaallergi ges inhalation pentamidin (Pentacarinat®) 300 mg en gång per månad under motsvarande tid. Efter allogen HSCT kombineras inhalation pentamidin (Pentacarinat®) med T Kåvepenin 1 g x 2 till cirka 6 månader efter transplantation.
 - Obs! Till skillnad från sulfapreparat ger pentamidin inget skydd mot toxoplasma. Tidig utredning med toxoplasma-PCR vid minsta klinisk misstanke hos seropositiva patienter rekommenderas).

Empirisk behandling med antimykotikum

Bakgrund

Empirisk behandling innebär insättning av svampmedel vid behandling av patienter som har ihållande neutropen feber ($>3-5$ dagar) trots adekvat antibakteriell behandling. Målet är att behandla en invasiv svampinfektion som ännu inte manifesterat sig i klara kliniska symtom/fynd.

Empirisk behandling är i dag en väletablerad klinisk rutin trots att det inte finns någon randomiserad klinisk studie som påvisar nyttan av denna typ av behandling.

Djupa svampinfektioner är oftast svåra att påvisa, svåra att behandla och är relaterade till hög mortalitet och morbiditet varför empirisk behandling sannolikt är livräddande för vissa högriskpatienter.

Vid adekvat antibiotika behandling är mediantiden 5 dagar till feberfrihet vid neutropen feber hos patienter med hematologiska sjukdomar. Tidig insättning av antimykotika kan därmed försvåra utvärderingen av svar på påbörjad antibiotikabehandling.

Högrisk patienter

- Patienter med AML/ALL eller MDS i induktions/reinduktions behandlingsfas.
- Allogen HSCT patienter i neutropenifas och sedan i GvHD fas

Terapi rekommendation (empirisk behandling)

Echinocandiner, i första hand micafungin (Mycamine®) eller caspofungin (Cancidas®), är förstahandsmedel vid empirisk svampbehandling.

Hos patienter med **gravt** nedsatt leverfunktion bör amfotericin-B eller anidulafungin (Ecalta®) ges istället.

Överväg insättning av empirisk behandling vid ihållande neutropen feber >3-5 dagar. Parallellt till detta rekommenderas en utvidgad infektionsutredning för svamp som nedan.

Svampdiagnostik

- CT (konventionell) av bihålor, lungor och buk
- Aspergillus-antigen (galactomannan) i blod x 2 med 2-3 dagar mellan provtagningarna. Kan med fördel tas från BAL-vätska.
- Betaglucan: tas enbart om komplicerad diagnostik. Är positiv vid invasiv candida, aspergillus och även pneumocystis. Obs! Mycket låg positivt prediktiv värde (PPV) hos patient med hematologisk sjukdom. Negativt test är däremot av stort värde (framför allt för att utesluta PJP) men utesluter inte andra svamparter såsom mucor. Skall **inte** tas rutinmässigt.
- Blododlingar med svampfrågeställning
- Bronkoskopi vid lunginfiltrat/ihållande luftvägssymtom
- Biopsi från svampmisstänkt tumör

Vid utredning av svampinfektioner tas ibland PCR diagnostik för aspergillus och candida i blodet. Dessa prov är svårtolkade pga. låg specificitet och sensitivitet. Undersökningsmetoden är inte standardiserad och provet är kostsamt. Därför är det **INTE** motiverat att ta PCR prov i blod rutinmässigt vid svampdiagnostik.

Överväg utsättning av svampmedel tidigt vid stigande LPK om svamputredning är negativ!

Överväg byte till vorikonazol vid pneumonisymptom.

Överväg byte till liposomal amfotericin (Ambisome®) vid tillkomst av förändringar i bihålorna.

Överväg annars byte till per oral behandling med vorikonazol eller isavukonazol för att undvika extra vård dagar enbart för intravenös svampbehandling!

Lågrisk patienter

T ex autolog HSCT, konsolideringskuror eller andra som inte är högrisk (se ovan).

Vid ihållande neutropen feber påbörjas först en svamputredning som ovan. Om utredning visar misstanke för svampinfektion påbörjas behandling med antimykotikum (pre-emptiv behandling). Om utredningen är negativ rekommenderas ingen empirisk eller pre-emptiv behandling.

Hos lågrisk patienter med försämrat kliniskt tillstånd, tung candidakolonisering (växt i \geq 2 ställen: svalg, urin, perineum, CVK, etc.) eller långdragen neutropeni (>10 dagar) påbörjas empirisk behandling i väntan på utredningsutgång, d.v.s. som vid högrisk.

Behandling vid påvisad invasiv svampinfektion

Förstahandsmedel vid behandling av invasiv svampinfektion är:

Aspergillus	Vorikonazol (Obs. kolla koncentration i serum efter 2 dagar och anpassa dos vid behov) eller liposomalt amfotericin B (Ambisome®)
Invasiv candida	Echinocandiner (micafungin (Mycamine®) eller caspofungin (Cancidas®) iv initialt, sedan övergång till peroral behandling beroende på candidastammen (flukonazol alternativt vorikonazol)
Fusarium	Vorikonazol är förstahandspreparat
Andra svamparter	Liposomalt Amfotericin B är förstahandsmedel. Överväg byte till per oral isavuconazol (Cresemba®) vid stabilt sjukdomsläge. Diskuteras med infektionskonsult.

Referenser

[Maertens JA¹](#), [Girmenia C²](#), [Brüggemann RJ³](#), [Duarte RF⁴](#), [Kibbler CC⁵](#), [Ljungman P⁶](#), [Racil Z⁷](#), [Ribaud P⁸](#), [Slavin MA^{9,10}](#), [Cornely OA^{11,12,13}](#), [Peter Donnelly J¹⁴](#), [Cordonnier C^{15,16}](#); [European Conference on Infections in Leukaemia \(ECIL\), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\), the European Organization for Research and Treatment of Cancer \(EORTC\), the Immunocompromised Host Society \(ICHS\) and; European Conference on Infections in Leukaemia \(ECIL\), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\), the European Organization for Research and Treatment of Cancer \(EORTC\), the Immunocompromised Host Society \(ICHS\) and the European LeukemiaNet \(ELN\)](#). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. [J Antimicrob Chemother](#). 2018 Dec 1;73(12):3221-3230.

[Svampinfektioner, utredning, diagnostik och behandling BARN 18453](#). Framtagen av BONK.

Kubiak DW, Bryar JM, McDonnell AM, Delgado-Flores JO, Mui E, Baden LR, Marty FM. Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):637-48.

Toubai T, Tanaka J, Ota S, Shigematsu A, Shono Y, Iбата M, Hashino S, Kondo T, Kakinoki Y, Masauzi N, Kasai M, Iwasaki H, Kurosawa M, Asaka M, Imamura M. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med*. 2007;46(1):3-9. Epub 2007 Jan 1.

Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns J, Lau WM, Facklam DP, Buell DN, Walsh TJ. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Aug;49(8):3317-24.

Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1391-402.

Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):225-34.

Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A; L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1155-63. Epub 2000 Nov 7.

Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med*. 2000 Mar;108(4):282-9.

Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):764-71.

Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 1;34(1):7-14. Epub 2001 Nov 26.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51. Epub 2002 Feb 13. No abstract available.

Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management. *Clin Infect Dis*. 1993 Nov;17 Suppl 2:S487-91. Review.

Perfect JR, Dodds Ashley E, Drew R. Design of aerosolized amphotericin b formulations for prophylaxis trials among lung transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 15;39 Suppl 4:S207-10.

Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan;46(1):150-6. Epub 2007 Nov 21. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2008 Sep;46(9):3184-5.

Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007 May 5;369(9572):1519-27.

Yanada M, Kiyoi H, Murata M, Suzuki M, Iwai M, Yokozawa T, Baba H, Emi N, Naoe T. Micafungin, a novel antifungal agent, as empirical therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Intern Med*. 2006;45(5):259-64. Epub 2006 Apr 3.

Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):883-93. Epub 2007 Aug 29. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):302.

Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct;43(10):1647-57. Epub 2009 Sep 1. Review.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD133	Författare: Honar Cherif (sektionschef) Granskare: Kristina Carlson (öl), Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare), Janet Lundqvist (ssk) Ansvarig för information om PM: Kvalitetsutvecklare för e-post	2011-09-26
2	Utökad info om profylax mot candida, aspergillus och PCP/PCJ, echinocandier förstahandsval vid högriskpatienter, fler punkter under Svampdiagnostik, Hänvisningar. Granskare: Honar Cherif, Kristina Carlson, Heléne Hallböök (öl), Martin Höglund (öl), Karlis Pauksens (öl, VO Infektionssjukdomar)	2014-05-26
3	Profylax vid byggnationer borttagen. Tillägg tablett Noxafil, länk till barndokument, samt mindre ändringar. Granskare: Honar Cherif, Kristina Carlson, Karlis Pauksens.	2015-10-23
1 13562	Överförd från Centuri till DocPlus	2017-01-02
2	Definierat val av behandling vid Andra svamparter. Justerat länkar. Granskare: se elektronisk versionshistorik	2017-08-15
3	Justerad posaconazol profylax-rekommendation samt allvarlig interaktion. Mindre justering av sekundär profylax. Justerat svampdiagnostik. Koncentrationsprovtagning aspergillus. Behandling vid fusarium.	2019-01-15