

Svampinfektioner hos vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13562

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Hög- och lågriskpatienter	2
Profylax med antimykotikum.....	2
Bakgrund.....	2
Profylax mot candida.....	3
Profylax mot Aspergillus/annan mögelsvamp	3
Profylax mot Pnemocystis jirovecii Pneumoni (PJP)	4
Svampdiagnostik	4
Empirisk behandling med antimykotikum.....	5
Bakgrund.....	5
Terapirekommendation empirisk behandling	5
Behandling vid påvisad invasiv svampinfektion.....	6
Mucormycos	6
Referenser	6
Dokumenthistorik	8

Syfte och omfattning

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

Termer och förkortningar

HEM	Sektionen för hematologi
GvHD	Graft versus Host Disease
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation
PJP	Pneumocystis jirovecii pneumoni

Hög- och lågriskpatienter

Exempel på högriskpatienter för invasiv svampinfektion:

- Patienter med AML/ALL eller MDS som genomgår intensiv antitumoral behandling.
- Patienter som genomgått allogen HSCT, i neutropenifas och vid akut/kronisk GVHD.
- Långvarig steroidbehandling motsvarande en Prednisolondos ≥ 15 mg/dag i mer än en månad.
- Långvarig neutropeni

Patienter med generellt lägre risk att insjukna i invasiv svampinfektion:

- De flesta patienter som genomgått autolog HSCT
- Patienter som inte klassas som högrisk enligt ovan.

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 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. Dock är risk för invasiv candidainfektion i form av candidemi och hepatosplenel candidiasis relativt låg hos patienter med hematologisk sjukdom. Därtill har mikrobiologiska studier visat ökad risk för resistensutveckling mot flukonazol och ökad risk för infektioner med icke-albicans stammar vid långtids flukonazolbehandling. Flukonazol har ingen effekt på aspergillus som är den vanligaste orsaken till invasiv svampinfektion hos patienter med hematologisk sjukdom. Sammanfattningsvis rekommenderas inte långtidsprofylax med högdos flukonazol. Lågdos Flukonazol (100 mg per dag enbart under neutropenifas) kan minska morbiditeten relaterad till ytliga candidainfektioner och ger troligen ett viss skydd mot invasiv candidainfektion.

Profylax med posakonazol 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 förbättrad totalöverlevnad hos patienter med akut leukemi och MDS som får intensiv kemoterapi. Incidensen av invasiva svampinfektioner i Sverige är förhållandevis låg samtidigt som interaktionsrisken med andra läkemedel är betydande. Posakonazol-profylax ges därför endast till vissa patientgrupper (se nedan).

Profylax mot candida

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

- Flukonazol 100 mg x 1 under neutropenifas till HSCT patienter och till cytostatikabehandlade patienter med förväntad långvarig neutropeni (>10 dagar) hos vilka stark indikation för profylax mot aspergillus/annan mögelsvamp bedöms saknas.

Profylax mot Aspergillus/annan mögelsvamp

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

- Patienter med AML i induktions-/reinduktionsfas efter intensiv kemoterapi (ges enbart under neutropenifas). **Ingen profylax 2 dygn före och under cytostatikabehandlingen.** När Midostaurin ges samtidigt med posakonazol ska EKG följas eftersom kombinationen kan orsaka QT-förlängning. Särskild vaksamhet på Midostaurin-biverkningar eftersom koncentrationen av Midostaurin kan öka. Rutinmässig dosreduktion av Midostaurin rekommenderas inte.
- Vad gäller AML-patienter som får semiintensiv behandling med azacytidin + venetoklax är värdet av mögelsvampprofylax inte lika väl dokumenterat och en individuell bedömning får göras. **I det fall posakonazolprofylax ges ska venetoklaxdosen reduceras till cirka 1/4 av standarddos (i regel 100 mg/d i stället för 400 mg/dag).**
- Patienter med MDS i induktions-/reinduktionsfasen med ovanligt långdragen neutropeni och täta cytostatikakurer redan före HSCT (ges enbart under neutropenifas). **Ingen profylax 2 dygn före och under cytostatikabehandling.**
- Patienter med ALL som får intensivbehandling enligt NOPHO/A2G protokoll, dvs. enbart högriskblock (var god följ instruktion enligt NOPHO). Obs. risk för allvarliga interaktioner med vinkristin med risk för neuropati, **sex dygns uppehåll med posakonazol gäller inför och tre dygns uppehåll efter vinkristinbehandling.** Om behandling inte har satts ut i tid inför kur, kan uppehåll tre dygn före vinkristinbehandling övervägas, speciellt om ej neuropati föreligger, detta då behandlingstempo är viktigt vid ALL behandling. Motsvarande rekommendation för vorikonazol är två dygns uppehåll före och tre dygns uppehåll efter vinkristinbehandling. P.g.a. interaktionsproblematik vid tyrosinkinashämmare (TKI) behandling ges ej profylax med posakonazol rutinmässigt.
- Patienter med svår behandlingskrävande akut/kronisk GvHD så länge **intensiv** behandling med immunosupprimerande preparat, såsom högdos prednisolon (≥ 15 mg per dag som underhållsdos) och andra kombinationsbehandlingar, ska ges posakonazolprofylax som ovan. Preparatet ges som tablett men 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.
- Sekundärprofylax: Patienter som har haft en sannolik eller bevisad aspergillus- eller annan mögelsvampsinfektion och som skall genomgå HSCT rekommenderas sekundärprofylax tills immunrekonstitution. Vorikonazol (första handsval vid aspergillus), posakonazol, isavukonazol och amfotericin B i lipidberedning är möjliga alternativ. Obs. risk för interaktioner och nefrotoxicitet varför tillfälligt skifte till en echinocandin under konditioneringsfasen rekommenderas (dock ej om tidigare infektion med Mucorales, då ges i stället liposomalt amfotericin B).

Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* 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 (neutrofilantal $>0,5 \times 10^9/L$) och i 3 månader framåt. Vid MS 6 månader framåt.
- Vid allogen HSCT: ges Eusaprim forte® 1x1 tre dagar per vecka (måndag, onsdag och fredagar) med start vid tagning (neutrofila $>0,5 \times 10^9/L$). Utsättning 6 månader efter utsatt immunsuppression, minsta behandlingstid dock alltid 12 månader. Fortsatt profylax aktuellt vid försenad immunrekonstitution och/eller aktiv GvHD.
 - 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.

Svampdiagnostik

- Blododlingar med svampfrågeställning
- CT av bihålor, lungor och buk
- Aspergillus-antigen (galactomannan, GM) i blod x 2 med 2–3 dagar mellan provtagningarna. Tas även alltid från BAL-vätska i de fall BAL görs. Viktigt att notera är att GM sjunker signifikant redan efter två dygns mögelaktiv behandling samt att testet har mycket låg sensitivitet under pågående mögelaktiv profylax.
- Beta-D-glukan: tas enbart om komplicerad diagnostik och i samråd med infektionskonsult. Kan vara positiv vid invasiv candida, aspergillus, pneumocystis m.fl. svamparter. Obs! Lågt positivt prediktivt 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 Mucorales. Skall **inte** tas rutinmässigt.
- Aspergillus-PCR i blod används sällan och bör i så fall göras på inrådan av infektionskonsult. Anses vara tillförlitligt om två konsekutiva positiva test (oavsett provlokal) föreligger.
- Kolonisationsodlingar från svalg, urin, perineum och CVK vid misstanke om invasiv jästsvampsinfektion.
- BAL vid lunginfiltrat/ihållande luftvägssymtom (ordinera alltid aspergillus-antigen + aspergillus-PCR samt svamp-DNA-sekvensering (ITS)).
- Om biopsi från svampmisstänkt förändring tas ska prov skickas för odling och direktmikroskopi, svamp-DNA-sekvensering (ITS) samt svampfärgning på PAD.
- Likvor vid CNS-engagemang (om möjligt att göra LP): odling, kryptokockantigen, aspergillusantigen, aspergillus-PCR, svamp-DNA-sekvensering (ITS) och beta-D-glukan.

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 bra randomiserad klinisk studie som påvisar nytta 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 antibiotikabehandling är mediantiden fem dagar till feberfrihet vid neutropen feber hos patienter med hematologiska sjukdomar. Tidig insättning av antimykotika kan därmed försvåra utvärderingen av svar på påbörjad antibiotikabehandling.

Terapirekommendation empirisk behandling

- Patienter som står på mögelaktiv profylax bör undantas från denna terapirekommendation.
- Överväg insättning av empirisk behandling vid ihållande neutropen feber >3–5 dagar. Parallellt till empirisk behandling rekommenderas en utvidgad infektionsutredning för svamp (se ovan).
- Förstahandsmedel: Echinocandin om man ej har misstanke om mögelsvampsinfektion. Om misstanke om mögelsvampsinfektion ges liposomalt Amfotericin B 5–10 mg/kg alt. isavukonazol. Vid pneumonisyntom och stabil patient väljs i regel vorikonazol (Obs! koncentrationsbestämning enl. nedan).
- Överväg kontinuerligt byte till liposomalt amfotericin B eller isavukonazol vid tillkomst av förändringar i bihålorna och överväg byte till vorikonazol vid pneumonisyntom.
- Hos patienter med **gravt** nedsatt leverfunktion bör anidulafungin eller liposomalt amfotericin-B väljas.
- Överväg utsättning av svampmedel tidigt vid stigande neutrofila och om svamputredning är negativ.
- Överväg kontinuerligt byte till per oral behandling med vorikonazol (om ej misstanke om mucorales) eller isavukonazol för att undvika extra vård dagar enbart för intravenös svampbehandling.
- För patient med låg risk för invasiv svampinfektion (se ovan) och ihållande neutropen feber påbörjas i regel svamputredning först (se svampdiagnostik). Om utredning visar misstanke för svampinfektion påbörjas behandling med antimykotikum.

Behandling vid påvisad invasiv svampinfektion

Förstahandsmedel vid behandling av invasiv svampinfektion är:

Aspergillus	Vorikonazol (Obs. Tag prov för koncentration i serum efter 2 dagar och anpassa dos vid behov. Akutsvar, annars dröjer svaret oftast mer än en vecka.) alternativt isavukonazol eller liposomalt amfotericin B.
Invasiv candida	Echinocandiner iv initialt, sedan övergång till peroral behandling beroende på resistensbestämning (flukonazol alternativt vorikonazol). Om kritiskt sjuk patient ev. liposomalt amfotericin B 5 mg/kg.
Fusarium	Vorikonazol ± liposomalt amfotericin B 3–5 mg/kg
Mucorales	Liposomalt Amfotericin B är i de flesta fall förstahandsmedel (se nedan). Överväg byte till per oral isavukonazol vid stabilt sjukdomsläge. Diskuteras med infektionskonsult.
Pneumocystis	För behandling av PJP: Pneumocystispneumoni vid hematologisk eller annan malignitet 15815 (fr Infektion).

Mucormycos

Infektion orsakad av mucorales är ovanliga och betydligt svårare att diagnostisera och behandla än aspergillusinfektioner.

Misstanke för mucorales-infektion uppstår vid terapirefraktär infektion i bihålor, lungor, hjärna eller andra organ. Misstanke förstärks hos patienter som redan står på profylax eller behandling med posaconazol/vorikonazol. Radiologiskt är det mycket svårt att skilja från Aspergillusorsakad infektion. Galaktomannan och beta-D-glukan är negativa. Biopsi eller aspirat för direkt mikroskopi kan påvisa hyfæ av mucorales och är diagnostiskt. Beställ svamp-DNA sekvensering (ITS) från BAL eller vävnad. Med tanke på aggressiv infektion och allvarlig prognos skall pre-emptiv behandling med liposomalt amfoterecin B påbörjas parallellt med utredningen och erfaren kirurg kontaktas omedelbart. Behandling består alltid av kirurgi och antimykotika. Liposomalt amfoterecin B i högre dos (7-10mg/kg) är förstahandsval. Vid intolerans eller behandlingssvikt har isavukonazol påvisat effekt mot mucorales i kliniska prövningar. Samråd alltid 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.

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, Ibata 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, Teppler 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, Rebol 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.

Oliver A Cornely et al, Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium; Lancet inf dis 2019

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, Lancet Inf dis 2019.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
Dokumenthistorik för version 1 XD133 till version 2 DP13562, se version 3 DP13562. Författare: Honar Cherif. 2011-09-26 till 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
4	Tagit bort företagsnamn på läkemedel. Tillägg parentes om Mucorales under Profylax mot Aspergillus/annan mögelsvamp. Flera ändringar i rubrik Svampdiagnostik. Tillägg rubrik om Mucormycos. Justering av referenser.	2021-05-24
5	Rensat och förtydligat, många mindre ändringar. Viktigaste ändringarna: Vilka patienter som ska ha posakonazol-profylax och dosanpassning med andra läkemedel pga. interaktioner. Reviderad/granskad av: Tobias Tolf, Martin Höglund, Heléne Hallböök, Mia Furebring, Jan Sjölin, Amelie Kinch, Kristina Carlson.	2023-09-25