

Förslag på utredning avseende icke inhemska parasitinfektioner hos recipienter inför organ- och stamcellstransplantation

Bakgrund

På senare år har rapporter om parasitinfektioner efter organ- och benmärgstransplantationer fått ökad uppmärksamhet¹. Vissa protozoer såsom *Plasmodium* och *Trypanosoma cruzi* och maskar såsom *Schistosoma* och *Strongyloides* har rapporterats kunna överföras genom transplanterade organ från infekterade donatorer. Ett annat bekymmer är reaktivering av latent eller subklinisk parasitinfektion hos infekterade recipienter. Leishmaniasis, Strongyloides och Chagas sjukdom är parasitinfektioner som associeras med reaktivering eller allvarlig infektion efter transplantation. Rekommendationer kring riktad screening avseende parasitinfektioner hos levande donatorer och recipienter vid organ- och benmärgstransplantation finns publicerade bl a av The American Society of Transplantation²⁻⁴ och ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)⁵. Detta dokument avser att ge en översiktlig sammanfattning och ett förslag på utredning avseende icke-inhemska parasitinfektioner hos patienter som skall genomgå organ- eller stamcellstransplantation.

Rekommendation kring utredning av donatorer inför organtransplantation

Se *Guidelines for prevention of transmission of infectious diseases from organ donors to recipients*, Scandiatransplant working group, 2022

Rekommendation kring utredning av recipienter inför organ- eller stamcellstransplantation

Strongyloidiasis

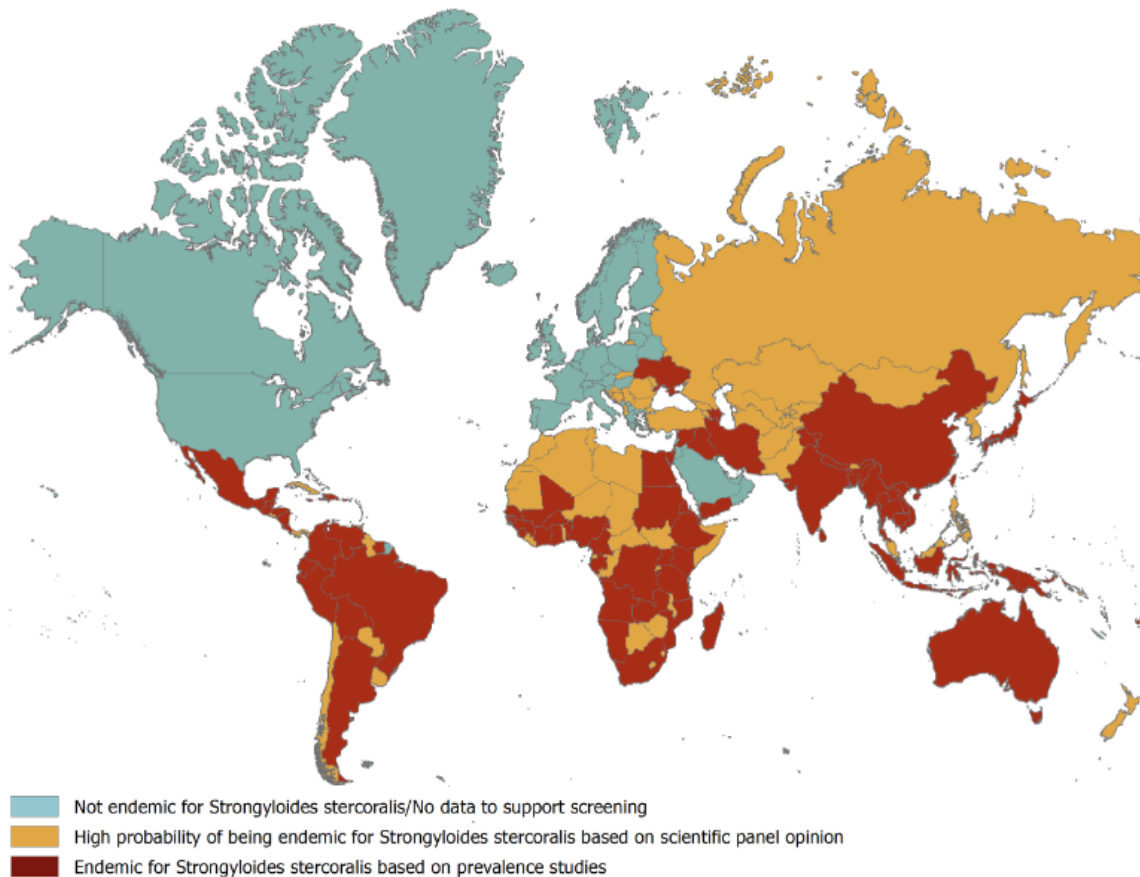
Mer än 100 miljoner människor beräknas vara infekterade med *Strongyloides stercoralis*. Strongyloidiasis är en globalt utbredd parasitinfektion och förekommer i tropiskt och subtropiskt klimat världen över, främst i landsbygdsområden med hög förekomst av fekalt kontaminerad jord⁶. Detaljerad epidemiologiska data på den globala distributionen av *Strongyloides* saknas, men en lands-specifik prevalens på upp till 50% har rapporterats från vissa länder⁷. I en nyligen publicerad meta-analys där man undersökt strongyloidesprevalens bland migranter från endemiska områden som bosatt sig i icke-endemiska länder fann man en seroprevalens på 12,2% generellt och upp till 17,3% i vissa grupper⁸.

Strongyloides tillhör en av få humanpatogena maskar som kan fortplanta sig i den humana värden och därmed orsaka autoinfektion hos den infekterade människan varför infektionen kan persistera under många år efter vistelse i endemiskt område (ibland livslångt). Vid cellmedierad immunbrist kan allvarliga manifestationer ses såsom hyperinfektion och snabb reproduktion av filariforma larver med migration genom lungvävnad och respiratoriskt svikt som följd. Även disseminerad sjukdom med organsvikt och gramnegativ sepsis kan ses. Båda tillstånden är förenade med hög mortalitet. I en systematisk genomgång av rapporterade fall av allvarlig Strongyloidiasis sågs att 67% av dessa hade fått behandling med högdos

kortikosteroider och 15% hade genomgått organ- eller stamcellstransplantation. Den rapporterade mortaliteten bland dessa fall av allvarlig strongyloides var 68%⁹.

I en riktlinje från 2018 från European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) kring screening av infektionssjukdomar hos migranter inom EU presenteras nedanstående karta som en vägledning för bedömning av global förekomst av Strongyloides¹⁰.

Figure 7. Countries where strongyloidiasis is endemic



Source: ECDC expert panel

Note: According to the ECDC expert panel, migrants from countries marked orange should be considered for strongyloidiasis screening.

Förslag inför planerad organ- eller stamcellstransplantation:

Serologi för *Strongyloides* (analyseras på Folkhälsomyndigheten) tages om patienten har levt i endemiskt riskområde enligt ovan^{2,5,11,12}.

Vid positiv serologi föreslås behandling med Ivermectin före transplantation^{2,5,11,12}.

Serologiska metoder kan ha nedsatt känslighet hos patienter som redan är under immunsuppression såsom patienter med hematologiska maligniteter¹³. Vid negativ serologi men misstanke om förekomst av *Strongyloides* (exv epidemiologiskt samband och/eller oförklarlig eosinofili) föreslås analys av Strongyloides PCR i faeces vid två upprepade provtagningar alternativt empirisk behandling med ivermectin¹².

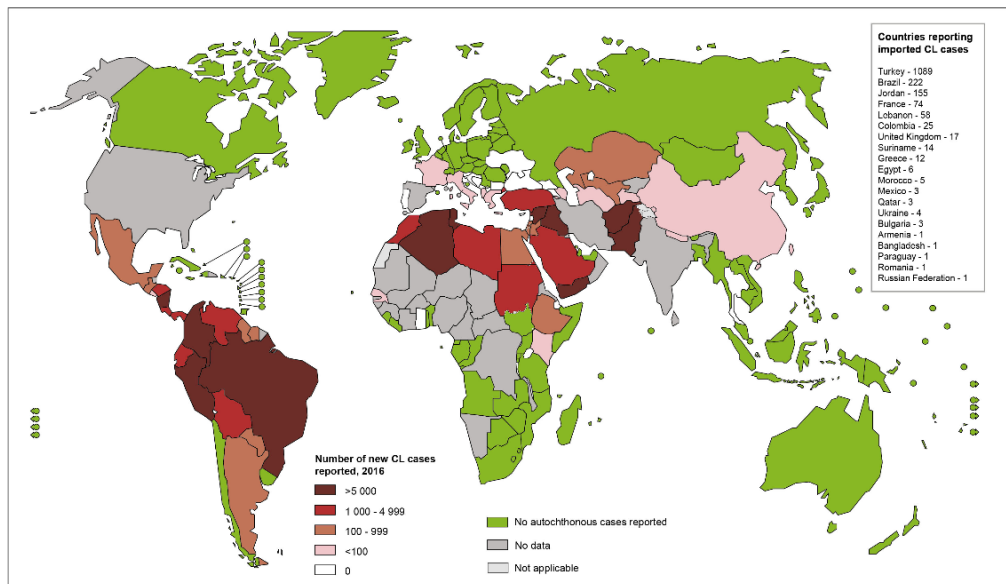
Leishmaniasis

Cirka 12 miljoner människor världen över beräknas vara infekterade med *Leishmania*. Kutan Leishmaniasis förekommer framför allt i Mellanöstern, Sydamerika och Medelhavsområdet medan mukokutan Leishmaniasis främst är lokaliserad till Central- och Sydamerika. Visceral leishmaniasis förekommer framför allt i Indien, Sudan, Bangladesh, Nepal, Brasilien (*L donovani*) och i Medelhavsområdet (*L infantum*). Vid obehandlad visceral leishmaniasis är mortaliteten mycket hög¹⁴. Asymptomatisk Leishmaniasis är vanligt hos immunfriska i endemiska områden^{15,16} och rapporter från bl. a. Europa och Brasilien har visat en seroprevalens på 11-36% hos friska personer^{17,18}. Efter genomgången klinisk leishmaniasis kan amastigoter av *Leishmania* finnas kvar latent i makrofager många år efter utläkt infektion.

Vid cellmedierad immunbrist finns dels en ökad risk att drabbas av symptomgivande infektion vid nysmitta men även en risk för mer allvarlig symptombild inklusive disseminering till visceral sjukdomsbild. Vid immunsuppression ses även reaktivering av leishmaniasis efter tidigare genomgången aktiv eller subklinisk infektion^{19,20} och vid en litteraturgenomgång konstaterades att majoriteten av rapporterade fall av leishmaniasis efter allogen stamcellstransplantation utgjordes av reaktivering av latent leishmaniasis²¹. I en retrospektiv fall-kontroll studie på ca 25 000 organtransplanterade patienter i Brasilien och Spanien sågs dock en mycket låg frekvens av visceral leishmaniasis på <1%. Den riskfaktor som associerades med ökad risk för utveckling av leishmaniasis var högdos steroider under de senaste 6 månaderna²².

Global distribution av leishmaniasis-fall enligt WHO:

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2016

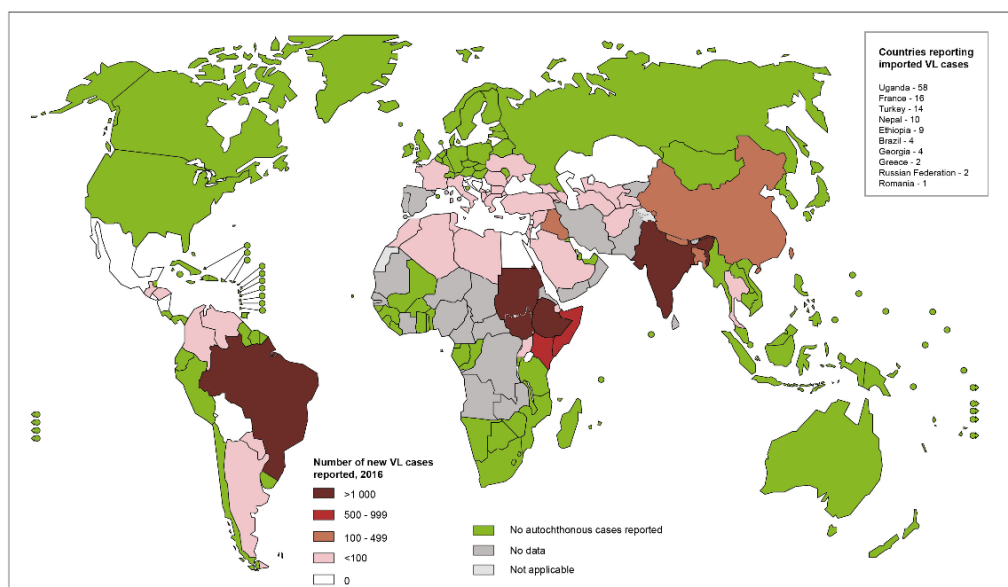


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2018. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2016



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Förslag inför planerad organ- eller stamcellstransplantation:

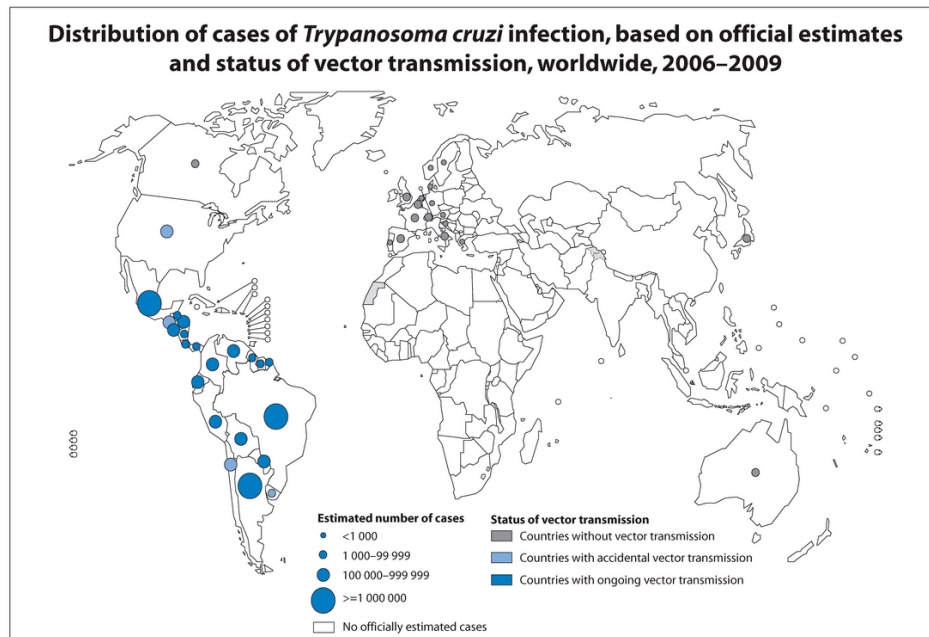
Om anamnes på genomgången leishmaniasis eller om patienten kommer ifrån eller har levt i *Leishmania* endemiskt område rekommenderas information och ökad observans avseende ev symptom på leishmaniasis efter transplantation^{3,23}.

Chagas sjukdom

Chagas sjukdom är endemiskt i flera länder i Central- och Sydamerika (se karta) och enligt WHO beräknas ca 8 miljoner människor vara infekterade med *Trypanosoma cruzi*. Ca 40-80% av patienter som infekterats med *Trypanosoma cruzi* utvecklar en kronisk sjukdom. Av kroniskt infekterade patienter förbli majoriteten asymptomatiska, men en del utvecklar klinisk sjukdom med organengagemang från hjärtat och/eller gastrointestinalkanalen²⁴.

I samband med immunsuppression efter organ- eller stamcellstransplantation kan reaktivering till aktiv sjukdom ses med symptom såsom bl a CNS-engagemang, myocardit och hudmanifestationer. Enligt litteraturen beskrivs en risk för reaktivering mellan 25-75% efter organtransplantation²⁵⁻²⁷ och 17-40% efter stamcellstransplantation^{28,29}.

Global distribution av fall av Chagas sjukdom enligt WHO:



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2010. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Förslag inför planerad organ- eller stamcellstransplantation:

Serologi för *Trypanosoma cruzi* /Amerikansk trypanosomiasis (analyseras på Folkhälsomyndigheten) om patienten (eller patientens moder) kommer från endemiskt område^{3,5,30}.

Vid positiv serologi föreslås monitorering med PCR för *T. cruzi* (Folkhälsomyndigheten) efter transplantation och preemtiv behandling med benznidazol vid positiv PCR^{25,31-33}.

Det finns publicerade rekommendationer kring val av immunsuppressiv behandlingsregim vid organ- och stamcellstransplantation hos patienter med påvisad Chagas sjukdom^{33,34}.

Schistosomiasis

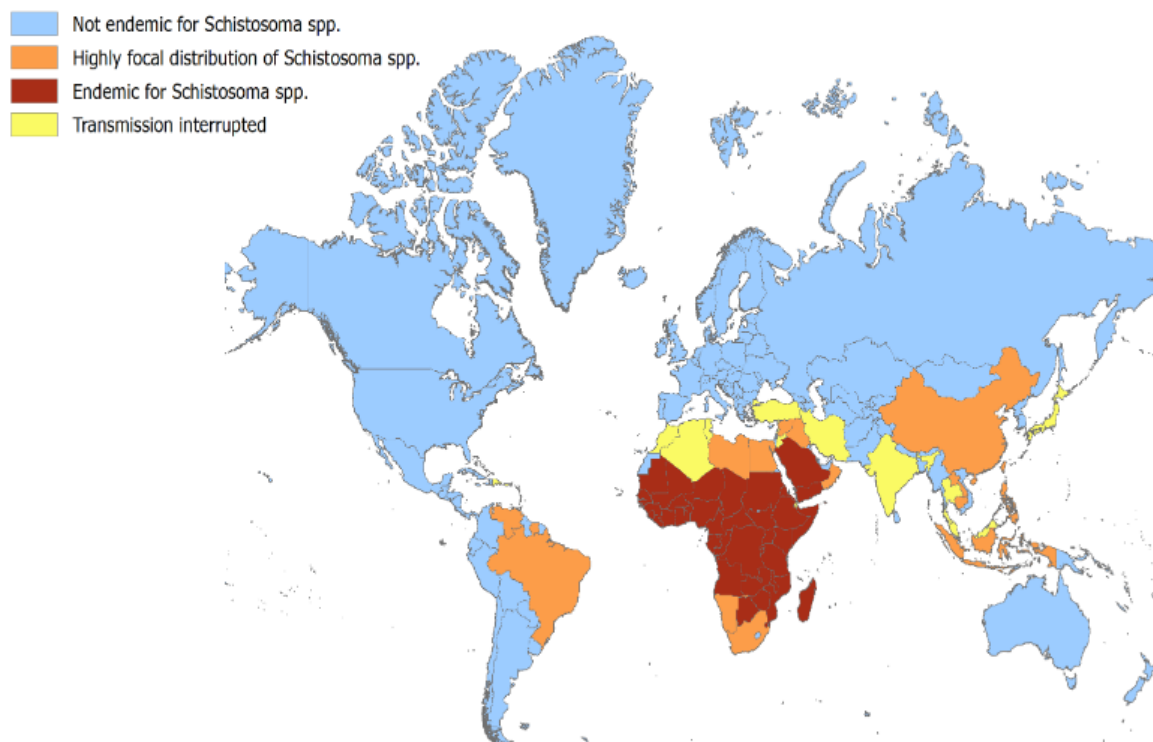
200 miljoner människor beräknas vara infekterade med Schistosomiasis³⁵. Olika arter av *Schistosoma* spp. förekommer över världen där den högsta prevalensen ses i Afrika söder om Sahara. Även vissa områden i Sydostasien och Sydamerika är endemiska. I en nyligen publicerad meta-analys där man undersökt schistosomiasisprevalens bland migranter från endemiska områden som bosatt sig i icke-endemiska länder fann man en seroprevalens på 18,4% generellt och 24,1% bland migranter från Afrika söder om Sahara⁸.

Den adulta *Schistosoma* masken lever under 3-5 år (finns rapporter om upp till 30 års livslängd) i mesenteriella vener eller i urogenitala venplexer och kan inte fortplanta sig i den infekterade värden. Vid kronisk infektion uppstår granulomatös inflammation orsakad av ägg i omgivande vävnad såsom urinblåsa, tarm och lever. I litteraturen finns främst beskrivet fall av Schistosomiasis efter njurtransplantation i endemiskt område men huruvida det handlar om

reinfektion eller aktivering av kronisk infektion är svårt att avgöra. Vid långtidsuppföljning noterades en ökad förekomst av urinvägskomplikationer hos njurtransplanterade patienter med schistosomiasis jämfört med oinfekterade patienter³⁶. Data på förekomst av Schistosomiasis efter stamcellstransplantation är begränsad till enstaka fallrapporter²⁹. Mot bakgrund av en ökad risk för komplikationer i urogenitala organ, tarm och lever vid kronisk Schistosomiasis anses från många håll att det finns en indikation för screening av Schistosomiasis inför transplantation^{2,5,10}.

I en riktlinje från 2018 från European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) kring screening av infektionssjukdomar hos migranter inom EU presenteras nedanstående karta som en vägledning för bedömning av global förekomst av Schistosomiasis¹⁰.

Figure 6. Countries where schistosomiasis is endemic



Source: IAMAT. World schistosomiasis risk chart 2015. Available from:

https://www.iamat.org/assets/files/World%20Schistosomiasis%20Risk%20Chart_2015.pdf

Note: Public health authorities should consider schistosomiasis screening of migrants from countries marked orange and dark red.

Förslag inför planerad organ- eller stamcellstransplantation:

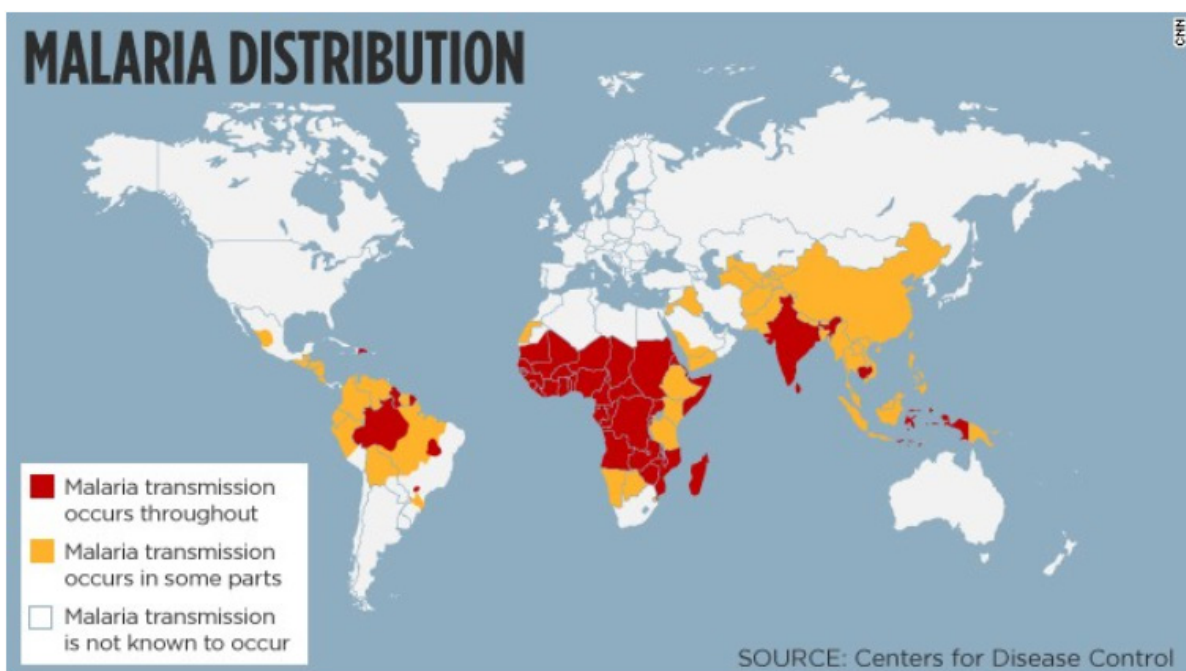
Man kan överväga serologi för *Schistosoma* (analyseras på Folkhälsomyndigheten) hos patienter som kommer ifrån högendemiska områden och som kan ha exponerats för *Schistosoma* under den senaste 10-årsperioden^{2,5}.

Vid positiv serologi rekommenderas behandling med prazikvantel före transplantation.

Malaria

Malaria är den största parasitinfektionen i världen med 228 miljoner beräknade antal nya fall år 2018 (WHO World Malaria report 2019). Malaria orsakas av fem olika arter av *Plasmodium* med olika geografisk utbredning (se karta). Människor som lever i högendemiska områden utvecklar en semi-immunitet där man kan se förekomst av låggradig parasitemi utan kliniska symptom. Detta semi-immuna status anses avta ca 3-5 år efter det att den infekterade personen har lämnat endemiskt område och upprepad exposition för malaria upphör^{37,38}. Förlust av immunologisk kontroll av låggradig parasitemi av *Plasmodium* hos semi-immuna personer i samband med immunsuppression efter transplantation kan troligen öka risken för uppkomst av symptomgivande malariainfektion³⁸.

Malariadistribution enligt CDC:



Förslag inför planerad organ- eller stamcellstransplantation:

Hos patienter som levt under lång tid i högendemiskt område med upprepad malariaexposition och vistats mindre än 3 år i icke-endemiskt område kan man överväga provtagning för malaria-PCR (Karolinska Universitetslaboriet) för att upptäcka låggradig parasitemi^{3,5,12}.

Vid förekomst av malaria föreslås sedvanlig malariabehandling före transplantation.

Helena Hammarström 2023-03-01

Referenser

1. Rosen A, Ison MG. Screening of living organ donors for endemic infections: Understanding the challenges and benefits of enhanced screening. *Transpl Infect Dis*. 2016.
2. La Hoz RM, Morris MI. Intestinal parasites including Cryptosporidium, Cyclospora, Giardia, and Microsporidia, Entamoeba histolytica, Strongyloides, Schistosomiasis, and Echinococcus: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019:e13618.
3. La Hoz RM, Morris MI. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019:e13546.
4. Schwartz BS, Mawhorter SD. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:280-303.
5. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:10-18.
6. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, et al. Strongyloides stercoralis: a plea for action. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(5):e2214.
7. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, et al. Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014;8(8):e3018-e3018.
8. Asundi A, Beliavsky A, Liu XJ, et al. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(2):e236-e248.
9. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013;13:78.
10. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. ECDC. Published 2018. Accessed.
11. Hayes J, Nellore A. Management of Strongyloides in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(3):749-763.
12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. 96 sidor! *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-1238.
13. Luvira V, Trakulhun K, Mungthin M, et al. Comparative Diagnosis of Strongyloidiasis in Immunocompromised Patients. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016;95(2):401-404.
14. Alvar J, Velez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671.
15. Michel G, Pomares C, Ferrua B, Marty P. Importance of worldwide asymptomatic carriers of Leishmania infantum (L. chagasi) in human. *Acta tropica*. 2011;119(2-3):69-75.
16. Singh OP, Hasker E, Sacks D, Boelaert M, Sundar S. Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1424-1429.

17. Moreno EC, Goncalves AV, Chaves AV, et al. Inaccuracy of enzyme-linked immunosorbent assay using soluble and recombinant antigens to detect asymptomatic infection by *Leishmania infantum*. *PLoS neglected tropical diseases*. 2009;3(10):e536.
18. Sisko-Kraljevic K, Jeroncic A, Mohar B, Punda-Polic V. Asymptomatic *Leishmania infantum* infections in humans living in endemic and non-endemic areas of Croatia, 2007 to 2009. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2013;18(29):20533.
19. van Griensven J, Carrillo E, Lopez-Velez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):286-299.
20. Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2017;31(1).
21. Fabiani S, Fortunato S, Petrini M, Bruschi F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and parasitic diseases: A review of the literature of clinical cases and perspectives to screen and follow-up active and latent chronic infections. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(2).
22. Clemente W, Vidal E, Girao E, et al. Risk factors, clinical features and outcomes of visceral leishmaniasis in solid-organ transplant recipients: a retrospective multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):89-95.
23. Clemente WT, Mourao PHO, Lopez-Medrano F, Schwartz BS, Garcia-Donoso C, Torre-Cisneros J. Visceral and Cutaneous Leishmaniasis Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S8-s15.
24. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-1402.
25. Kransdorf EP, Zakowski PC, Kobashigawa JA. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(5):418-424.
26. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):300-309.
27. Salvador F, Sanchez-Montalva A, Valerio L, et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(9):854-860.
28. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):123-129.
29. Peixoto D, Prestes DP. Parasitic Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient, Including Toxoplasmosis and Strongyloidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(2):567-591.
30. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amorin JP, Pascual J, Kotton CN, Lopez-Velez R. Chagas Disease Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S1-s7.
31. Nanayakkara DD, Schaenman J. Screening of donors and recipients for infections prior to solid organ transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2019;24(4):456-464.
32. Diez M, Favalaro L, Bertolotti A, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1633-1640.
33. Pinazo MJ, Miranda B, Rodriguez-Villar C, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2011;25(3):91-101.

34. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, et al. Mycophenolate mofetil increased chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant*. 2005;5(8):2017-2021.
35. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383(9936):2253-2264.
36. Mahmoud KM, Sobh MA, El-Agroudy AE, et al. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(11):2214-2221.
37. Bousema T, Okell L, Felger I, Drakeley C. Asymptomatic malaria infections: detectability, transmissibility and public health relevance. *Nature reviews Microbiology*. 2014;12(12):833-840.
38. Pierrotti LC, Levi ME, Di Santi SM, Segurado AC, Petersen E. Malaria Disease Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S16-s26.