

Behandling av invasiva Svampinfektioner hos immunsupprimerade patienter

Gisela Otto
240321

Risken för invasiva svampinfektioner är ökad vid nedsatt immunförsvar, fr a vid T-cellsdysfunktioner, neutropenier och steroidbehandling, och ökar med duration och grad av immundefekt. Vid långvariga och kombinerade immundefekter ses invasiva svampinfektionerna som aspergillos, mucormycos, fusarios m fl. Vid uttalade mucositer, intensivvård, intravasala katetrar och större bukkirurgi bryts de normala skyddsbarriärerna och risken för invasiva candidainfektioner ökar.

Behandlingsriktlinjer finns nedan under respektive diagnos. Översikt av preparaten med doseringar ligger sist i dokumentet.

För mer information om diagnostik – se RAM för dokument om diagnostiken vid svampinfektioner.

Febril neutropeni – empirisk svampbehandling

Vid febril neutropeni där antibakteriell behandling ej ger förbättring på 4 – 5 dagar rekommenderas ny utvärdering och ställningstagande till eventuellt tillägg av empirisk svampbehandling. Detta är särskilt viktigt vid allmänpåverkan utan klinisk förbättring eller vid försämring. Om patienten är kliniskt förbättrad, oavsett fortsatt feber, eller om opåverkad och pigg patient så kan empirisk svampbehandling avvaktas under fortsatt observans.

Vid septiskt tillstånd ska empirisk svampbehandling ges redan initialt och ges snarast vid försämring under pågående antibakteriell behandling.

Pågående eller nylig svampprofylax har betydelse för valet av rekommenderad behandling – både risken att utveckla svampinfektion och möjligheten att diagnosticera denna minskar samtidigt som det påverkar möjliga svampagens.

Casprofungin och Ambisome 3 – 5 mg/kg är alternativa preparat för empirisk svampbehandling. Voriconazol, isavukonazol och posakonazol kan övervägas om ej azolprofylax (eventuellt vid enbart flukonazolprofylax). Empirisk behandling fortgår tills diagnos är klarlagd och riktad terapi kan ges alternativt tills neutrofiler > 0,5 eller utefter enskilt ställningstagande.

Invasiv candidainfektion

C albicans är fortsatt vanligaste candidafyndet men hos immunsupprimerade patienter och vid sekundär nosokomial infektion ses ofta andra candidaarter där känsligheten för antifungala medel och resistensutveckling varierar.

Diagnostik: Blododlingar, fokala odlingar, direktmikroskopi. Ögonbottenbedömning. β -D-glukan ofta positivt.

Candida fungemi

Fynd av candida i blod ska alltid behandlas. Symptombilden varierar från antibiotikarefraktär feber till svår septisk chock, men även symptomfri candidemi förekommer. Risk för nedslag i olika organ finns.

Starta med echinokandin tills tillståndet stabiliserats och candidaart och resistens klarlagts. Härfter ges azol p o i enlighet med art och resistensmönster. Initial echinokandin har visat överlevnadsvinst vid fungemi jmf initialt azolpreparat, men ej för den fortsatta behandlingen. Fortsätt blododla varannan dag tills blododlingarna är negativa – behandlingen ska därefter fortgå i minst 14 dagar, och förlängs ytterligare vid fortsatt neutropeni. Trots adekvat terapi kan blododlingar vara fortsatt positiva i flera dygn. Ögonbottnar bör bedömas, gärna under andra behandlingsveckan – vid chorioretinit förlängs behandlingen till 6 – 12 veckor efter första negativa odlingen.

Vid **akut disseminerad candidiasis** med nedslag i olika organ förlängs behandlingen med 1 – 3 månader beroende på organ och utbredning samt immunstatusutveckling.

Kronisk disseminerad candidiasis kan ses fr a hos hematologiska patienter som under neutropenin haft utsvämning av candida med nedslag i olika organ vilket inte uppmärksammas förrän neutrofilerna återkommer och då ger symptom. Typiska predilektionsställen är lever och mjälte vilket ger karakteristiska röntgenologiska förändringar, men nedslag kan finna i samtliga organ. Behandlingstiden är långvarig och beroende på fortsatt immunsuppressivt status (månader – år). Inled med Ambisome, 3mg/kg/d och följ upp med azol.

Antifungal terapi: Vid invasiv candidainfektion bör behandlingen starta med intravenös behandling. De olika echinokandinerna är likvärdiga mot candida - eventuell sämre effekt mot *C parapsilosis* har diskuterats men fortsatt oklar relevans. Azolernas spektrum varierar mellan preparaten. Flukonazol bra på *C albicans* m fl medan vissa andra candidaarter har naturligt nedsatt känslighet tex *Pichia kudriavzevii* (tidigare *C krusei*) och *Nakaseomyces glabrata* (tidigare *C glabrata*). Vid *N glabrata* kan högdos flukonazol fungera om resistensbestämning I. För de flukonazol-resistenta arterna kan andra azoler ibland vara alternativ. Risk korsresistens mellan azolerna föreligger vid resistensutveckling. Ambisome 3 mg/kg/d iv alternativ i enstaka fall, t ex vid terapisivikt.

Kommentar: Intravasala katetrar bör avlägnas vid fungemi, med byte av kärl och om möjligt fritt intervall. Om ej möjligt så rekommenderas behandling med echinokandin eller Ambisome. Vid misstänkt kateterinfektion eller vid fortsatt växt i blododlingar är det speciellt viktigt med borttagande. Fynd av candida på CVK-spets bör behandlas.

Invasiv Aspergillusinfektion

Mögelsvamp där *Aspergillus fumigatus* är den dominerande humanpatogenen. Fokala lunginfektioner med lokalt invasiv växt är vanligaste lokalisation men med risk för hematogen spridning till CNS eller andra organ. Antibiotikarefraktär feber, hosta, ev hemoptys, ev andningskorrelerad bröstsmärta vanliga symptom. Vid tillkomst av luftvägssymptom och/eller

lokaliserade lungröntgenfynd hos patient med långvarig immunsuppression med eller utan neutropeni ska empirisk svampbehandling täcka aspergillus. Hos gravt immunsupprimerade patienter är det inte ovanligt att luftvägssymptom saknas.

CT/HRCT förordas. Provtagning ska inbegripa djup luftvägsodling samt galaktomannan i serum och helst på BAL. Bronkoskopi med BAL och steril borste är absolut att rekommendera - viktigt att säkerställa diagnos som kräver långvarig och biverkningstyngd terapi.

Behandlingstiden är 6 - 12 veckor vid gott svar och återställt immunförsvar. Vid fortsatt immunsuppression ska behandling fortgå i minst 12 veckor och med utvärdering inför utsättandet om förlängning kan vara indicerat. Utveckling av klinisk bild, inflammationsparametrar, röntgenologiska förändringar och svampmarkörer såsom galaktomannan styr behandlingstid där snabb förbättring och regress kan motivera den kortare behandlingstiden. Behov av sekundärprofylax föreligger vid fortsatt immundefekt av samma grad som vid insjuknandet eller vid nya immunsupprimerande behandlingar. Vid förbättrat immunstatus får individuellt ställningstagande göras.

Diagnostik: Djup luftvägsodling och direktmikroskopi – helst BAL och borstprov. Biopsi med PAD och odling. PCR luftvägsprov, vävnad. Fynd av galaktomannan (aspergillusantigen) i BAL-vätska och serum – serum dock ofta negativt. β -D-glukan ofta positiv. Kolonisation och risk för kontamination föreligger.

Antifungal terapi: I första hand rekommenderas vorikonazol - starta intravenöst om patienten är påverkad. Isavukonazol fullvärdigt alternativ. Alternativ är Ambisome 5 mg/kg/d iv. Eventuellt kan posakonazol användas men mindre välstuderat och ska ej användas vid CNS-infektion. I salvage läge kan caspofungin övervägas, förslagsvis i kombination med mögelaktiv azol.

Kommentar: Läkningförloppet på CT utdraget där tillväxt första 7 – 10 dagarna är vanligt även vid adekvat behandling.

Mucormycos

Den näst vanligaste mögelinfektionen hos immunsupprimerade, i ökande. Flertal olika arter t ex *rhizopus*, *rhizomucor*, *mucor*, *absidia*, *lichtheimia*. Rhinocerebral, pulmonell, gastrointestinal, kutan eller disseminerad sjukdom. Ses vid grav och långvarig immunsuppression men också vid tex diabetes, brännskador mm.

Ofta lokaliserad infektion med predilektion för sinus och med genomväxt ner i hårda gommen, genom näsväggar, upp i orbita och vidare intrakraniellt och cerebralt. Även fokala lunginfektioner som växer lokalt invasivt och sprids hematogent.

Diagnostik: Fokal odling, direktmikroskopi och PAD. PCR biopsi. β -D-glukan i regel negativ. Galaktomannan negativ.

Antifungal terapi: Högdos Ambisome 7 (5-10) mg/kg/d iv + kirurgi (stark rekommendation). Behandla intravenöst i flera veckor tills kliniskt klar förbättring. Isavukonazol iv om Ambisome ej möjligt. Isavukonazol eller posakonazol som stepdown

(peroralt) eller salvage terapi. Behandlingstid minst 12 veckor – utvärdera klinisk utveckling, röntgenbild och immunsuppressionsstatus.

Fusarios

Vid svår kombinerad immundefekt såsom vid stamcellstransplantation och hematologiska maligniteter kan infektion med olika *fusarium*species ses. Typiska fynd är antibiotikarefraktär feber och smärtsamma hudeffloroscenser med lokal rodnad följt av central svart nekros, ofta spritt över hudkostymen. Positiv blododling i 40 - 60 %. Odling eller PAD från effloroscenserna visar fusarier. Hög mortalitet. Tidig behandling med Ambisome avgörande men även då betydande mortalitet om inte immunförsvaret snabbt kan förbättras.

Diagnostik: Blododling, fokala odlingar, direktmikroskopi, PAD. PCR hudbiopsi. β -D-glukan positiv. Galaktomannan i regel negativ.

Antifungal terapi: Ambisome 5 (3 – 10) mg/kg/d iv. Vorikonazol iv alternativ. Erfarenheten av isavukonazol begränsad. Kombinationsbehandling Ambisome + vorikonazol vid gravt immunsuppressivt tillstånd pga variabel resistens och också vid sjukdomsprogress under monoterapi. Step-down med peroralt vorikonazol, isavukonazol eller posakonazol.

Kommentar: Minskad immundefekt avgörande – sänk immunsuppression, ge G-CSF etc.

Kryptococcus

Vanligen subakut meningit med feber, långvarig huvudvärk, personlighetsförändring och så småningom tecken på intrakraniell tryckstegring. Även engagemang av andra organ kan ses såsom hud, lungor eller disseminerad infektion.

Diagnostik: Direktmikroskopi, odling likvor och blod. Antigenpåvisning i likvor och serum. β -D-glukan i regel negativ.

Antifungal terapi: Ambisome 3 – 4 mg/kg/d iv + flucytosin 100mg/kg/d (delat på 4 doser) iv/po i minst 14 dgr, följt av flukonazol 400 – 800 mg/d po i 8 veckor och därefter underhållsbehandling med flukonazol 200 – 400 mg/d po i 6 – 12 månader.

Om ej flucytosin kan ges så rekommenderas kombination Ambisome 3 – 4 mg/kg/d iv + flukonazol 800mg/ d po i minst 14 dgr, följt av flukonazol 800 mg/d po i 8 veckor och därefter underhållsbehandling med flukonazol 200 – 400 mg/d po i 6 – 12 månader.

Ibland föreslås Ambisome i 4 – 6 veckor följt av flukonazol – sämre utläkning rapporterat.

Kommentar: Risk intrakraniell tryckstegring! Övervaka och åtgärda. Minska immunsuppression. Förlängd induktionsbehandling om cerebrit, cerebral abscess, utdraget kliniskt förlopp, komplikationer.

Antifungala medel

Angivna doseringar gäller vuxna med normal njurfunktion. I övrigt se FASS, RAF m fl. Fungistatisk/fungicid effekt ej entydig men ger fingervisning om effektivitet i avdödandet.

Azoler

Triazoler hämmar ergosterolsyntesen och därmed cellmembransyntesen. Snabb absorption peroralt. Spektrum, interaktioner och biverkningsprofil skiljer mellan preparaten.

Flukonazol (Fluconazol, Diflucan)

Fungistatisk effekt mot candidaarter och kryptokocker. Nedsatt känslighet hos *Pichia kudriavzevii* (tidigare *C krusei*) och *Nakaseomyces glabrata* (tidigare *C glabrata*). Selektion och resistensutveckling. Vid invasiva candidainfektioner doseras flukonazol 800 mg dag 1 och därefter 400 mg dagligen iv eller po. Elimination via njurar – dosjustering efter njurfunktion. Sällan biverkningsproblematik av dignitet – viss leverpåverkan ses. Förlänger QT-tid. Viss interaktionsproblematik.

Vorikonazol (Vorikonazol, Vfend)

Fungicid effekt mot aspergillus och en del andra mögelsvampar. Fungistatisk effekt mot candida. Ej effekt mucormycoser. Dosering inleds intravenöst med 6 mg/kg x 2 iv dag 1, därefter 3 – 4 mg/kg x 2 iv följt av 200 mg x 2 po. Resistensutveckling förekommer inkl korsresistens andra azoler. Flera viktiga interaktioner – bl a flera immunosuppressiva preparat. Dosjusteras vid nedsatt leverfunktion. Ej dosjustering vid njurpåverkan – dock ska intravenös beredning undvikas vid måttligt – kraftigt nedsatt njurfunktion (vehikelackumulering). Plasmakoncentration efter en vecka med önskad nivå 1,5 – 5 mg/l. Vid svår sjukdom kan koncentration behöva mätas redan efter 2 – 3 dagar för att undvika för låg dosering - steady state har då ej uppnåtts. Vid koncentration < 1 mg/l ses sämre effekt vid invasiva infektioner och > 5 – 6 mg/l ökad risk för biverkningar. Biverkningar, bl a reversibla synbiverkningar (förvarna patienten). Förlänger QT-tid.

Posakonazol (Posakonazol, Noxafil)

Fungicid effekt mot aspergillus och en del andra mögelsvampar, bl a mucormycoser, fusarium. Fungistatisk effekt mot candida. Korsresistens med andra azoler förekommer. Samma dosering vid peroral och intravenös behandling med 300 mg x 2 dag 1, därefter 300 mg x 1. Mixtur undviks pga sämre absorption. Ej vid behandling av svampinfektion i CNS. Interaktioner med läkemedel bl a immunosuppressiva medel men mindre uttalat än med vorikonazol. Biverkningsprofil lik flukonazol. Förlänger QT-tid. Ej dosjustering vid njurpåverkan. Leverpåverkan mindre studerat.

Isavukonazol (Cresemba)

Fungicid effekt mot aspergillus och mucormycoser samt en del andra mögelsvampar, bl a fusarium. Fungistatisk effekt mot candida. Samma dosering vid peroral och intravenös behandling med 200 mg x 3 under första 48 tim, därefter 200 mg x 1. Interaktioner med läkemedel bl a immunosuppressiva medel men mindre uttalat än med vorikonazol. Ej dosjustering vid njurpåverkan eller lindrig – måttligt nedsatt leverfunktion. Normalt behövs ej koncentrationsbestämning, men om det önskas bör det tas efter 2 -3 veckors behandling (terapeutisk nivå 2 – 5 mg/l). Biverkningsprofil lik flukonazol, posakonazol. Förlänger ej/förkortar QT-tid.

Echinokandiner

Hämmar svampens cellväggssyntes via hämning av syntesen av β -glukan. Gynnsam biverkningsprofil jmf andra svampmedel. Enbart intravenösa beredningar. Troligen likvärdig effekt mellan preparaten.

Caspofungin (Cancidas, Caspofungin)

Fungicid effekt mot candida. Fungistatisk effekt mot aspergillus. Ej effekt mucormykos, fusarium. Doseras 70 mg iv dag 1, därefter 50 mg iv dagligen (vid kroppsvikt >80 kg 70 mg x 1). Begränsad interaktionsproblematik men förekommer, bl a immunsuppressiva medel. Ej dosjusteras vid njurpåverkan. Vid måttlig nedsatt leverfunktion rek dosjustering, ej erfarenhet vid svår.

Godkänt för invasiv candidiasis, för empirisk svampbehandling vid febril neutropeni samt för aspergillusinfektion som ej svarat på Ambisome eller azol.

Micafungin (Mycamine)

Fungicid effekt mot candida. Fungistatisk effekt mot aspergillus. Ej effekt mucormykos, fusarium. Doseras 100 mg x 1 dagligen. Ingen dosjustering vid nedsatt njurfunktion eller lätt – måttligt nedsatt leverfunktion. Inga kliniskt relevanta interaktioner. Fortfarande varningsmärkt pga tidigare råttförsök med levertumörutveckling – klinisk relevans svårtolkad och troligen likvärdig säkerhetsprofil som övriga echinokandiner.

Godkänt för invasiv candidiasis.

Anidulafungin (Ecalta)

Fungicid effekt mot candida. Fungistatisk effekt mot aspergillus. Ej effekt mucormykos, fusarium. Doseras 200 mg x 1 dag 1, därefter 100 mg dagligen. Ingen dosjustering vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Inga kliniskt relevanta interaktioner.

Godkänt för invasiv candidiasis.

Polyener

Amfotericin B interagerar med ergosterolsyntesen vilket påverkar cellmembranets permeabilitet. Mycket brett spektrum mot humanpatogener med fungicid effekt. Liten risk resistensutveckling. Vissa stammar av aspergillus terreus och enstaka non-albicans candida är resistent. Enbart intravenös beredning. Konventionellt amfotericin B (Fungizone) har mycket biverkningar t ex akuta infusionsrelaterade reaktioner, elektrolytrubbningar och njurtoxicitet. För systembehandling används istället **liposomalt amfotericin B** (Ambisome) som har lägre biverkningsrisk. Följ elektrolyter inkl Mg, blodbild, njur- och leverpåverkan och se till att patienten är välhydrerad. Dosering beroende på svampart och infektionsfokus – candida 3 mg/kg/d, aspergillus och andra mögelsvampar minst 5 mg/kg/d, mucormykos eller CNS-infektion högre dos 7 (5-10) mg/kg/d.

Övrigt

Flucytosin (Ancotil)

Effekt mot candida-arter och kryptokocker. Risk snabb resistensutveckling varför kombinationsbehandling. Doseras 100 – 200 mg/kg/dag iv uppdelat på fyra doser. Elimination via njurar – dosjustering efter njurfunktion. Benmärgstoxicitet vid serumkonc > 100 mg/l och ökad resistensutveckling vid serumkonc < 25 mg/l.