

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2023-11-08

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

Giltig till: 2025-11-01

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

# SCT - Svampinfektioner

## Revideringar i denna version

Ersätter tidigare version från 2021-05-16. Ändringar i denna version är omformulering av text, förtydligande avseende var analyser sker, tilläggs-text under rubriken Värdfaktorer, byte av förstahandspreparat vid verifierad candidemi till caspofungin eller micafungin mot tidigare liposomalt amfotericin B, kompletterande information kring koncentrationsbestämning vid voriconazolbehandling samt att andra cut-off nivåer för betaglukan numera finns.

## Innehållsförteckning

<b>BAKGRUND/SYFTE</b> .....	<b>2</b>
ARBETSBEKRIVNING.....	2
A. <i>Kliniska tecken på jäst- eller mögelsvampinfektion</i> .....	2
Candidemi.....	2
Aspergillus.....	2
Övriga svampinfektioner.....	3
B. <i>Diagnostiska metoder</i> .....	3
Mikrobiologisk diagnostik .....	3
Antigentester.....	3
PCR .....	4
Övriga undersökningar .....	4
C. <i>Fastställande av diagnos</i> .....	4
Riskfaktorer är:.....	4
Värdfaktorer .....	5
Mikrobiologiska faktorer .....	5
CT/MR-diagnostik.....	5
D. <i>Behandling</i> :.....	5
Empirisk behandling vid misstänkt svampinfektion hos stamcellstransplanterade patienter.....	5
Behandling av invasiv jästsvampinfektion - Candidainfektion .....	5
Behandling av invasiva mögelsvampinfektioner .....	6
E. <i>Profylaktisk behandling vid Barncancercentrum</i> :.....	6
F. <i>Preparatöversikt</i> .....	7
Amfotericin B / lipidberedningar (AmBisome®).....	7
Caspofungin (Cancidas®).....	7
Micafungin (Mycamin®) .....	7
Flukonazol (Diflucan®).....	8
Vorikonazol (Vfend®) .....	8
Posakonazol (Noxafil®).....	9
Itrakonazol (Sporanox®).....	9
ANSVAR.....	9
UPPFÖLJNING, UTVÄRDERING OCH REVISION.....	9
KUNSKAPSÖVERSIKT OCH GRANSKARE/ARBETSGRUPP .....	10

## Bakgrund/Syfte

Målet med detta PM är att ge riktlinjer för utredning och behandling av infektion med jäst- eller mögelsvamp hos stamcellstransplanterade patienter.

Invasiva svampinfektioner dvs infektioner i blod eller inre organ orsakade av jästsvamp eller mögelsvamp bidrar kraftigt till infektionsdödlighet hos patienter med nedsatt immunförsvar. De är ofta svåra att diagnostisera och behandling måste många gånger sättas in även vid svag misstanke på svampinfektion. Felaktig eller försenad behandling kan medföra hög mortalitet. Kända riskfaktorer för invasiv svampinfektion är steroidbehandling, neutropeni som varar >7 dagar, långvarig parenteral nutrition, central venkateter och tidigare jäst/mögelsvampinfektioner under behandlingen. Detta innebär att patienter som genomgår stamcellstransplantation och i synnerhet de som behandlas för kronisk GvHD (cGvHD) har hög risk för invasiv svampinfektion.

De vanligaste svamp-patogenerna utgörs av *Candida*- (jästsvampar) och *Aspergillus*arter (mögelsvampar). Mindre ofta förekommer infektioner orsakade av andra mögelarter som *Mucor*, *Fusarium* och *Scedosporium*. Infektioner orsakade av *Kryptokocker* förekommer hos stamcellstransplanterade patienter.

## Arbetsbeskrivning

### A. Kliniska tecken på jäst- eller mögelsvampinfektion

#### Candidemi

Svampinfektioner hos stamcellstransplanterade patienter orsakas oftast av olika *Candida*arter. Systemisk *Candida*-infektion uppkommer normalt genom translokation av svamp till blodbanan från koloniserade slemhinnor, oftast från gastrointestinalkanalen, eller från kolonisation av kroppsfrämmande material som t ex en CVK.

Kliniskt yttrar sig *candidemi* som septikemi av varierande svårighetsgrad med antibiotikarefraktär feber och ibland muskelsmärter. Vid akut disseminerad candidiasis ses candidemi och anslutande septiska nedslag/mikroabscesser i multipla organ, t ex hud, öga, njure, lunga, lever och mjälte. Ett separat tillstånd är s.k. kronisk disseminerad candidiasis, eller hepatosplenisk candidiasis, där septiska *Candida*-nedslag oftast i lever och/eller mjälte visar sig i samband med återkomst av neutrofila granulocyter. Detta tillstånd kan uppdagas lång tid efter verifierad candidemi, men kan även uppstå utan tidigare påvisad candidemi.

Diagnostik av invasiv Candidainfektion baseras i första hand på upprepade blododlingar och/eller odling och direktmikroskopi ifrån biopsimaterial och sterila kroppsvätskor. Septiska nedslag påvisas genom CT eller MR-undersökning.

#### Aspergillus

Inandning av sporer av *Aspergillus* och andra mögelarter från omgivningsluften kan ge upphov till kolonisation av nedre luftvägar vilket kan resultera i en *invasiv infektion* framför allt i lungor, sinus och CNS. De infekterade vävnaderna utvecklar tromboembolier, en viktig del i såväl den kliniska som den röntgenologiska bilden. Vid grav och långvarig neutropeni kan s.k. angioinvasiv aspergillos ses med dissemination från lungor till olika organ (t ex lever, mjälte, njurar, CNS). Detta är ett snabbt förlöpande tillstånd med mycket hög mortalitet. CT thorax visar i typiska fall lokaliserade makronoduli med omgivande halofenomen. Vid invasiv aspergillos hos patienter utan pågående grav neutropeni ses oftare mer lokaliserade infektioner i lungor och/eller sinus utan akut dissemination. Typiska radiologiska lungförändringar hos dessa patienter är lokaliserade rundade förändringar med olika grader av kavitering/nekrotisering.

Vanliga symptom är plötslig feber, hosta, bröstsmärter och i vissa fall ischemiska cerebrovaskulära symptom. Aspergillusinfektion bör misstänkas vid tecken till antibiotikarefraktär feber hos patienter som är långvarigt neutropena eller behandlas med höga doser steroider och andra

immunosuppressiva läkemedel. För att säkerställa diagnosen krävs riktad biopsi för histologisk och odlingsverifierad diagnostik. Den vanligast förekommande arten är *A fumigatus*.

## Övriga svampinfektioner

I Sverige är infektion med *Cryptococcus* (ofta pneumoni eller CNS-infektioner hos patienter med nedsatt T-cellsfunktion), *Mucormykoser* (vanligast med sinusinfektion), *Fusarium* (ger ofta hudinfiltrat) och *Scedosporium* mindre vanliga men förekommer. Endemiska mykoser som *Coccidomykos* (pneumoni och CNS-infektioner) och *Histoplasmos* (ger hepato-splenomegali) förekommer inte i Sverige men patienter kan smittas i samband med resor till endemiskt område.

## B. Diagnostiska metoder

Snabb och korrekt diagnostik är av största vikt och en kombination av olika undersökningar kan vara nödvändig för att fastställa diagnosen invasiv jäst- eller mögelsvampinfektion

### Mikrobiologisk diagnostik

Den mikrobiologiska diagnostiken är svår men baseras i första hand på odling. Vid sidan av odling intar sedan länge direktmikroskopi och antigen tester en viktig plats.

#### Odling

Invasiv candidiasis: *Candida* kan påvisas i blododling vid candidemi. Viktigt att upprepade blododlingar tages varje dag vid misstanke om invasiv candidiasis. Känsligheten ökar vid större mängd blod i odlingsflaskan. Vid septiska nedslag i organ skall biopsimaterial skickas för särskild svampodling. Då görs både direktmikroskopi och odling. Prover skickas till svamplaboratoriet, klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska).

Invasiv aspergillios: *Aspergillus* växer inte i blododlingar. Prov tages från infekterad lokal. Vid pulmonell aspergillios skickas sputum eller BAL-prov och vid nedslag i andra organ skickas biopsimaterial. Prov skickas för särskild svampodling. Då görs både direktmikroskopi och odling.

### Antigen tester

#### $\beta$ -glukan

**$\beta$  1,3- $\beta$ -D-glukan** är en cellväggskomponent som kan förekomma i blod hos patienter med invasiva infektioner orsakade av en rad olika svamp patogener som *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Saccharomyces*, *Trichosporon*, *Acremonium* och *Pneumocystis jiroveci*. Metoden skiljer dock inte mellan dessa svampar. Provmaterial är serum. Betaglukan kan i förekommande fall även analyseras på likvorprov. Testet analyseras på serologiavdelningen, klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska. Mukormykoser och kryptokocker har en mycket låg mängd betaglukan i cellväggen, varför betaglukan test vid dessa infektioner oftast utfaller negativt. Falskt positiva värden förekommer (t ex efter administration av albumin, plasma eller immunglobuliner). Vid sant positiva betaglukan orsakade av invasiv svampinfektion uppnås oftast höga nivåer som sedan når en platåfas. Upprepade prover kan således hjälpa till med tolkningen. Negativa  $\beta$ -glukan resultat kan inte utesluta invasiv svampinfektion. Betaglukan kan vara negativ tidigt i infektionsförloppet och vid fortsatt klinisk misstanke skall betaglukan analys upprepas efter ett par dagar. Betaglukannivåer besvaras normalt upp till 1000 pg/ml. Vid önskemål om exakt kvantifiering kan laboratoriet kontaktas för omanalys av provet efter spädning.

#### Galaktomannan (aspergillus antigen)

Galaktomannan finns enbart hos *Aspergillus* och testet har en relativt hög specificitet. Testet analyseras på serologiavdelningen, klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska. Bestämning av aspergillusantigen i serum bör göras vid misstänkt aspergillios och i förekommande fall även på BAL-vätska och likvor. Upprepad provtagning är av värde, då såväl falskt negativa som falskt positiva resultat förekommer. Galaktomannan i BAL-vätska har högre sensitivitet och specificitet jämfört med serum. Falskt negativa resultat ses ofta i fall där infektionen inte är så utbredd, hos patienter med GVHD och icke-neutropena patienter, eller där patienten behandlas med en mögelaktiv azol. Falskt positiva resultat kan förekomma.

### **Cryptococcus neoformans antigen**

Testet kan göras på likvor och serum. Testet analyseras på serologiavdelningen, klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska.

### **PCR**

Svamp PCR finns tillgängligt på Klinisk mikrobiologi på Karolinska sjukhuset i Stockholm. Prov skickas företrädesvis från BAL eller biopsimaterial/abscessvätska. I utvalda fall kan även blodprov skickas (EDTA-rör). Det finns både en allmän svamp-PCR (ITS) med efterföljande sekvensering samt specifika PCR-metoder för *Aspergillus* och *Candida*.

PCR-analys kan vara ett komplement till odling och direktmikroskopi. Känslighet varierar. Positiva resultat tolkas med hänsyn till den kliniska bilden.

***Pneumocystis jirovecii***: PCR för detektion av PCP kan göras i sputum, trachealsekret och bronchoskopiprov (Klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska)

### **Övriga undersökningar**

- **Röntgen:** Datortomografi (CT) och magnetröntgen (MR) kan vara till hjälp vid diagnos av kronisk disseminerad candidos där mikroabscesser kan ses i lever och mjälte. Likaså kan sepiska nedslag i olika organ ses vid akut disseminerad candidainfektion. Aspergillusinfektion visualiseras bäst med CT. På CT thorax ses det typiska "halofenomenet" vid angioinvasiv infektion hos gravt neutropena patienter, medans kavitering och s.k. "air-crescent sign" ses vid förekomst/återkomst av neutrofila granulocyter. Observera att liknande röntgenfynd kan ses vid infektion med andra kärlinvasiva mögelarter som Mukormykos, Fusarium och Scedosporium och vid infektion med t ex Pseudomonas aeruginosa och Nocardia.
- **Ögonspeglning** kan påvisa svamplesioner (bomullsexsudat) i glaskropp och retina men dessa ses sällan hos neutropena patienter.
- **UCG** kan vara av värde för att detektera vegetationer på hjärtklaffarna vid candida-endokardit.

## **C.Fastställande av diagnos**

En invasiv jäst- eller mögelsvampinfektion ska misstänkas hos riskpatienter vid fortsatt feber >38 grader efter 4 dagars adekvat behandling med bredspektrumantibiotika.

### **Riskfaktorer är:**

- neutropeni < 0,5 x10<sup>9</sup>/L i 10 dagar under de gångna 3 månaderna
- neutropeni < 0,1 x 10<sup>9</sup>/L i 5 dagar under de gångna 3 månaderna
- GvHD
- Allogen stamcellstransplantation
- Nedsatt T-cellsfunktion eller immunosuppressiv behandling mer än 90 dagar
- Steroidbehandling under > 3 veckor

I samband med studier används en diagnostisk gradering av invasiv mögelinfektion enligt nedan. I kliniken är det dock viktigt med hög misstanke om invasiv infektion och behandling bör helst insättas innan dessa tecken uppkommit. (Initialt vid Aspergillusinfektion kan "typisk" CT bild saknas och beta glukkan kan vara negativ tidigt i förloppet).

<b>Verifierad infektion</b> Positiv odling/direktmikroskopi för mögel i prov från steril lokal
<b>Sannolik infektion</b> 1 värdfaktor + 1 mikrobiologisk faktor + 1 radiologisk faktor
<b>Möjlig infektion</b> 1 värdfaktor + 1 radiologisk faktor

## Värdfaktorer

- Neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/L$  i  $> 10$  dagar
- Allogen stamcellstransplantation
- Kraftigt T-cellsfunktionsnedsättande behandling
- Kortikosteroider i hög dos under minst 3 veckors tid
- Behandling med Bruton's tyrosine kinase inhibitor (ibrutinib)

## Mikrobiologiska faktorer

- Positiv odling/direktmikroskopi för mögel från sinusaspirat, sputum, bronkialsekret eller BAL
- Positiv aspergillusantigen eller Aspergillus-PCR i BAL eller blod

## CT/MR-diagnostik

### Lungor

- Vålavgränsad lesion med eller utan halotecken
- Air crescent-sign
- Kavitet

### Sinus

- Sinuit med tecken på skeletterosion

### CNS

- CT eller MR med fokala intracerebrala förändringar eller meningeal uppladdning

## D.Behandling:

### Empirisk behandling vid misstänkt svampinfektion hos stamcellstransplanterade patienter

På grund av svårigheterna att ställa diagnos och den allvarliga prognosen vid väl etablerad diagnos bör empirisk svampbehandling ges vid antibiotikarefraktär feber (*>38 grader under > 4 dagar*) utifrån bedömningen av föreliggande riskfaktorer och pågående profylaktisk behandling. Liposomalt amfotericin B har av tradition varit det preparat som använts mest på denna indikation men caspofungin och micafungin används allt mer pga bättre biverkningsprofil och är bra alternativ vid allergi mot AmBisome eller om många andra njurtoxiska läkemedel ges samtidigt. Om sinussymptom väljs alltid AmBisome som förstahandspreparat. Detta för att täcka även Mukormykoser som växer i sinus.

### Behandling av invasiv jästsvampinfektion - Candidainfektion

Behandlingsindikation föreligger alltid vid säkerställd Candidainfektion i form av växt eller mikroskopiskt fynd av jästsvamp i:

- blododling dragen från perifert kärl eller från CVK
- normalt steril vätska, t ex likvor, led- eller pleuravätska
- prov taget under sterila förhållanden från en icke dränerad abscess
- peritonealdialysvätska vid peritonit

Vid växt av jästsvamp från icke steril lokal, t ex bukabscess med kvarliggande dränage, får behandlingsindikationen ställas i relation till vilka andra agens som isolerats. Om drän har suttit  $< 24$  h anses fyndet normalt vara av klinisk relevans och behandlingsindikation föreligger.

Positiv urinodling från patienter utan KAD ( $> 10^4$  cfu/L) kan indikera akut disseminerad infektion med nedslag i njuren, vilket i så fall bör bli föremål för utredning och behandling. Patienter med KAD löper stor risk för kolonisering med Candida och en sådan kolonisering ska inte behandlas.

### Behandling

Förstahandsläkemedel vid verifierad candidemi är caspofungin eller micafungin. Liposomalt amfotericin B är ett alternativt förstahandsmedel. När tillståndet stabiliserats och det är frågan om en känslig stam kan behandlingen bytas till flukonazol om interaktionsprofil tillåter. Uppföljande blododlingar skall tas varje till varannan dag tills negativa. Rekommenderad behandlingstid är 2 veckor

efter första negativa blododling om inga organsnedslag har påvisats och om neutrofila har återhämtats. Vid kvarvarande neutropeni förlängs behandlingen. Längre behandlingstider (2-3 månader) behövs oftast vid djupa infektioner med organengagemang.

Vissa candidaarter har nedsatt känslighet mot flukonazol, t ex *C. glabrata* och *C. krusei*. I dessa fall får man ofta fortsätta behandlingen med micafungin, caspofungin eller liposomalt amfotericin B under hela behandlingstiden. Vorikonazol kan någon gång användas som ett peroralt alternativ i slutet av behandlingen, främst vid *Candida krusei*.

Förutom behandling med antimykotika bör patientens CVK avlägsnas och en ny, i de fall en sådan krävs, läggas i ett annat kärl. CVK ska dock alltid avlägsnas vid persisterande eller recidiverande candidemi, vid tecken på lokal infektion eller om orsakande Candidaart är *C. parapsilosis*. Detta ingrepp bör dock undvikas innan patienten har ordentlig "take" av sina stamceller och risken för blödning bedöms som liten.

Behandlingen vid *kronisk disseminerad candidiasis* (se ovan) är ofta komplicerad och kräver långvarig behandling. Behandlingen ges oftast med liposomalt amfotericin B.

## Behandling av invasiva mögelsvampinfektioner

Diagnostik av invasiva mögelsvampinfektioner hos patienter som genomgått transplantation är förenad med betydande svårigheter. Därför behandlas dessa patienter oftast på varierande grad av misstanke. *Aspergillus* är vanligast förekommande.

### Aspergillusinfektion, verifierad eller misstänkt

- Liposomalt amfotericin B och voriconazol är förstahandsmedel vid Barncancercentrum
- Posakonazol utgör andrahandsalternativ
- Caspofungin och micafungin är salvage treatment vid verifierad aspergillusinfektion

Behandlingstiderna är mycket varierande beroende på utbredning, kliniskt läkningsförlopp och underliggande infektionsförsvaret men i verifierade fall rekommenderas behandlingstiden vara minst 2-3 månader.

### Mucorinfektion, verifierad eller misstänkt

- Liposomalt amfotericin B ges i hög dosering
- Posakonazol och Isavuconazol kan vara perorala uppföljningsalternativ. Bör alltid diskuteras med infektionskonsult. Kirurgi, om sådan är möjlig att utföra, utgör en viktig komponent för att minska svampmängden vid svårbehandlade infektioner.

Behandlingstid som vid Aspergillusinfektioner eller längre.

## E. Profylaktisk behandling vid Barncancercentrum:

Ges till alla patienter som genomgår allogena stamcellstransplantation.

- Fluconazole: 8 mg/kg x1. Ges från start av konditioneringen till 3 månader efter transplantationen eller i enlighet med rekommendationer i behandlingsprotokoll för icke stamcellstransplanterade patienter
- Patienter med steroidbehandlad GvHD: Posaconazol eller Voriconazol i första hand. AmBisome 2 ggr/vecka kan övervägas, dos 2,5 mg/kg alt Micafungin 1 mg/kg/d.
- **Undvik itraconazole och voriconazole i kombination med vincristin eller cyklofosamid! Under voriconazole- och posaconazol behandling behöver ofta tacrolimusdosen minskas till en tredjedel/fjärdedel av tidigare dos.**

## F. Preparatöversikt

### Amfotericin B / lipidberedningar (AmBisome®)

**Liposomt amfotericin B** (AmBisome®) som har ett brett spektrum (täckande i stort sett alla humanpatogena svampar) och en fungicid effekt som medför liten risk för resistensutveckling. Amfotericin B verkar genom att öppna kanaler i svampens cellmembran.

Medlet absorberas inte vid peroral behandling och måste därför vid systembehandling ges intravenöst.

Behandling med liposomt amfotericin B är förenat med biverkningar som:

- Akuta infusionsrelaterade reaktioner
- Elektrolytrubbningar
- Njurtoxicitet – kan accentueras vid kombination med immunsuppressiva eller andra njurtoxiska läkemedel

Dosering oftast 3 mg/kg/dag i.v. men doser upp till 5 mg/kg/dag kan ges och i enstaka fall även högre. Vid högre doseringar ökar dock risken för biverkningar, särskilt njurpåverkan. Godkänt för behandling av barn äldre än en månad. Begränsad klinisk erfarenhet och vissa publicerade data finns för nyfödda och underburna.

AmBisome® har indikation svåra invasiva svampinfektioner orsakade av *Candida* eller *Aspergillus*. Ytterligare indikationer är visceral leishmaniasis samt empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. Ingen interaktion med immunsuppressiva droger. Vid infektion med *Aspergillus* eller andra mögelsvampar är en dosering på minst 5 mg/kg/dag troligen att föredra. I enstaka fall, t ex vid mucormykoser, kan högre doser behöva ges.

### Caspofungin (Cancidas®)

Caspofungin är ett antimykotikum som tillhör gruppen echinocandiner, vilka påverkar svamparnas cellväggssyntes till skillnad mot övriga registrerade svampmedel med effekt på svamparnas cellmembran. Caspofungin har aktivitet mot *Candida* och *Aspergillus*. Mot *Candida* är effekten fungicid medan den mot *Aspergillus* är fungistatisk. Det föreligger ingen korsresistens med azoler. Preparatet har ingen aktivitet mot *Mucor*.

Caspofungin har indikationerna:

- Invasiv candidiasis
- Som empirisk behandling av trolig svampinfektion hos neutropena patienter med feber
- Aspergillusinfektion som inte svarat på initialbehandling med amfotericin B eller en azol

Caspofungin kan endast ges parenteralt. Doserar intravenöst 70 mg/m<sup>2</sup> dag 1, därefter 50 mg/m<sup>2</sup> dagligen (max 70mg x 1). Nyfödda och < 3 mån 25 mg/m<sup>2</sup>/d. Godkänt för behandling av barn i alla åldrar men erfarenheten begränsad för barn < 1 år.

Preparatet har en relativt begränsad interaktionsproblematik men interaktioner förekommer, bl a med immunsuppressiva droger. Vid nedsatt njurfunktion behöver caspofungin inte dosjusteras. Vid nedsatt leverfunktion anges oförändrad dosering vid lindring nedsättning och reducerad vid måttlig, medan erfarenheter från svår leverfunktionsnedsättning saknas. Caspofungin tolereras väl och jämfört med övriga antimykotika är biverkningsprofilen gynnsam. Koncentrationen av Tacrolimus kan sjunka med 25% varför noga kontroll av tacrolimuskoncentrationer är viktig vid samtidig behandling.

### Micafungin (Mycamin®)

Micafungin är en echinocandin med samma antimykotiska spektrum som caspofungin och anidulafungin. Preparatet har indikationerna:

- Invasiv candidiasis

- Profylaktisk behandling mot Candida-infektion hos patienter som genomgår allogent hematopoetiskstamcellstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni 10 dagar eller längre

Behandlingsdosen är 2 mg/kg/dygn men kan dubblas vid otillräcklig effekt. Profylax 1 mg/kg/d. Barn under 2 år kräver högre dos 3 mg/kg/d, prematurer upp till 10 mg/kg/d.

Ingen dosjustering krävs vid nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga kliniskt relevanta interaktioner har hittills iakttagits.

Micafungin tolereras väl och jämfört med övriga antimykotika är biverkningsprofilen gynnsam.

## Anidulafungin

Har numera även fått indikation för invasiv candidainfektion hos barn men har ännu inte börjat användas på Barncancercentrum. Liknar övriga echinocandiner med tillägg att ingen dosjustering behövs heller vid gravt nedsatt leverfunktion.

## Flukonazol (Diflucan®)

Flukonazol är ett triazolderivat som verkar på syntesen av svampens cellmembran resulterande i fungistatisk effekt. Antimykotiskt spektrum innefattar Candidaarter och kryptokocker. Preparatet har nedsatt effekt mot *C. glabrata*, men kan fungera om det ges i högdos. *C. krusei* och mögelsvampar är resistenta. Vid ökad användning av flukonazol, t ex som profylax eller annan liberal användning, ses selektion mot mer resistenta Candidaarter. Lokalt ökande förekomst av sådana bör leda till översyn av flukonazol-användningen. Äkta resistensutveckling förekommer men är mindre vanligt och sker främst vid långvarig behandling eller många upprepade kurer.

Flukonazol är ett vältolererat läkemedel med viss interaktionsproblematik, t ex med vissa immunsuppressiva läkemedel. Kan ges såväl intravenöst som peroralt. Hos barn äldre än 4 veckor är doseringen vid invasiv infektion 8-12 mg/kg. Profylax 3-6 mg/kg/d. Försiktighet vid behandling av nyfödda <4 veckor som sannolikt har en längre halveringstid, vg se FASS.

Flukonazol utsöndras via njurarna och doseringen bör därför anpassas till aktuell njurfunktion. Observera att vid vissa dialysformer dialyseras flukonazol bort och normal dos bör behållas och ibland även ökas. Plasmakoncentrationsbestämning kan vara av värde i sådana fall. Bortsett från viss leverpåverkan är biverkningar sällan ett problem.

## Vorikonazol (Vfend®)

**Vorikonazol** är ett triazolpreparat med fungicid effekt mot Aspergillus och en del andra mögelsvampar. Vorikonazol har fungistatisk effekt mot *Candida*, inklusive arter med nedsatt känslighet mot **flukonazol**, t ex *C. glabrata* och *C. Krusei*. Korsresistens förekommer dock.

Vorikonazol har indikationerna:

- Invasiv aspergillos
- Candidemi
- Allvarliga invasiva flukonazolresistenta Candidainfektioner
- Allvarliga infektioner orsakade av *Scedosporium spp.* och *Fusarium spp.*
- Som profylax till stamcellstransplanterade patienter med hög risk för att utveckla invasiv svampinfektion

Preparatet har ingen effekt mot *Mucor*.

Godkänt för behandling av barn i åldern > 2 år. Rek. som förstahandsmedel vid invasiv aspergillos hos barn, i synnerhet vid CNS-infektion. Utvärdering saknas för barn < 2 år. Dosering: 7 mg/kg × 2/d för barn < 12 år. Vorikonazol har många kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra läkemedel, t ex i sirolimus, tacrolimus och ciclosporin. Risk för interaktion och neurotoxicitet av vinkristin. Finns i iv och



po beredningar. Om intag per os ska läkemedlet tas på fastande mage eftersom upptaget minskar kraftigt vid intag av föda med hög fetthalt. Resistensutveckling på liknande sätt som för flukonazol har iakttagits. Vorikonazol kan behöva dosjusteras vid nedsatt leverfunktion och vid nedsatt njurfunktion bör den intravenösa beredningen användas med försiktighet.

Vid behandling av svampinfektion bör plasmakoncentrationerna följas och ligga >1 mg/L före dos. Koncentrationer >5 mg/L bör undvikas p g a den ökade risken för biverkningar. Dalprov tages efter ca 7 dagars behandling och skickas till klinisk farmakologi Huddinge.

Vorikonazol tolereras bra men har fler biverkningar än flukonazol. Reversibla synstörningar är vanliga, särskilt vid inledningen av en behandling.

## Posakonazol (Noxafil®)

Posakonazol är ett azolpreparat med fungicid effekt mot Aspergillus och en del andra mögelsvampar, bl a Mucor. Posakonazol har fungistatisk effekt mot Candida, inklusive arter med nedsatt känslighet mot flukonazol. Korsresistens mot flukonazol och vorikonazol förekommer.

Posakonazol har bland annat som indikation:

- Invasiv aspergillusinfektion, profylaktisk behandling av invasiv svampsjukdom hos patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation eller induktionsbehandling av akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Utvärdering/godkännande saknas för barn, begränsad klinisk användning finns rapporterad. För barn över 3 år tycks vuxendosering 400 mg x2 /d eller cirka 20 mg/kg/d ge få biverkningar och adekvat koncentration. Posakonazol finns endast i peroral beredning. Då absorptionen är osäker rekommenderas kontroll av plasmakoncentrationen som bör ligga >0.5-0.7 mg/L före dos.

Posakonazol har interaktioner med andra läkemedel som måste beaktas vid behandling, t ex med immunsuppressiva läkemedel. Dessa förefaller dock vara mindre uttalade än för vorikonazol. Dosen tacrolimus behöver ofta reduceras till ca en tredjedel av ursprunglig dos. Interaktion med vinkristin med neurotoxicitet rapporterat. Posakonazol behöver ej dosjusteras vid nedsatt njurfunktion. Erfarenheterna vid nedsatt leverfunktion är begränsade.

Posakonazol tolereras bra och biverkningsprofilen påminner om den för flukonazol.

## Itrakonazol (Sporanox®)

Begränsade kliniska data för barn. Högre doser/kg behövs än till vuxna. Behandling följs med koncentrationsbestämning. GI-biverkningar vanligare än hos vuxna, risk för interaktion och neurotoxicitet av vinkristin. Dosering: 5 mg/kg x 2 dag 1, sedan 2,5 mg/kg x 2/d.

## Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har avdelningschefen. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

## Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig ansvarar för uppföljning/revision av innehållet i riktlinjen. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

## Kunskapsöversikt

Professor Jan Sjölin, Svampinfektioner (invasiva), behandling. <http://www.internetmedicin.se>

Thomas J. Walsh, Elias J. Anaissie, David W. Denning et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice: Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:327–60

Information från Läkemiddelsverket 2011:(22)3.

Caselli, D. Cesaro, S. Ziino, O., Ragusa, P. Pontillo, A. Pegoraro, A. Santoro, N. Zanazzo, G. Poggi, V. Giacchino, M. Livadiotti, S. Melchionda, F. Chiodi, M. and Aricò, M. (2012), A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. Br J Haematol, 158: 249-255.

## Granskare/arbetsgrupp

Helena Hammarström, Överläkare Infektion och Klinisk Mikrobiologi  
Cecilia Langenskiöld, Överläkare Barncancercentrum

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje verkställighet

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

**Innehållsansvar:** Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

**Granskad av:** Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

**Godkänd av:** Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-172

**Version:** 7.0

**Giltig från:** 2023-11-08

**Giltig till:** 2025-11-01