

Infektioner – diagnostik och behandling

Allmänt

Flertalet infektioner hos hjärt/lungtransplanterade drabbar lungorna. Att skilja infektion från rejektion kan vara utomordentligt svårt och tillstånden förekommer ibland samtidigt. Lungröntgen ger bara vägledning. Sputumodling är oftast ej representativt för de nedre luftvägarna. Bästa diagnostiska metoder är bronkoskopi med transbronkiell biopsi (TBB) och bronkioalveolärt lavage (BAL), se kap 18. Flera av de opportunistiska infektionerna är särskilt svårdiagnostiserade och upprepade provtagningar kan behövas innan man erhåller rätt diagnos.

Transbronkiell biopsi vägled av röntgenförändringar ger material för såväl patologisk-anatomisk, som bakteriologisk och virologisk undersökning. De differentialdiagnostiska problemen gentemot rejektion ställer stora krav på snabbhet i diagnostiken.

Allmänt gäller att all infektionsdiagnostik skall bedrivas mycket aggressivt och att man alltid skall eftersträva riktad terapi. Intravenös antibiotika skall aldrig inledas utan att odlingar från blod och andra adekvata lokaler tagits före!

Viktigt att alla katetrar och dränage tas bort så fort som möjligt (CVK, SwanGanz och även urinkateter) för att minska infektionsrisken. Inspektion av hudkostym och munhåla bör ske ofta under den tidiga postoperativa tiden för att upptäcka ev infektioner. Förekomst av CMV-infektion är också en riskfaktor för andra infektioner.

Utredning av lunginfiltrat eller vid feber efter hjärt/lung- eller lungtransplantation

Varje lungförändring ger omedelbart misstanke om infektion eller rejektion. Viss vägledning kan man få av tidpunkten efter transplantationen då lungförändringarna uppträder. CMV och Pneumocystis jiroveci skall misstänkas om förändringen kommer efter 4:e postoperativa veckan.

Tag alltid:

- LPK, diff och CRP
- urin och blod till odling av bakterier och svamp.
- □ virologisk diagnostik (PCR luftvägsblocket- NPH sekret, CMV-serum)
- sputumprov för direktmikroskopi och odling
- bronkoskopi med BAL och TBB snarast och om möjligt innan terapi insättes. (Se under rubriken *Bronkoskopisk infektions- och rejektionsdiagnostik* hur undersökningen skall göras och hur proverna skall tas omhand)

Behandling av symtomgivande CMV-infektion

CMV-symtom är feber, leukopeni, förhöjda transaminaser, och eventuellt lunginfiltrat, som vanligen uppträder 1-6 månader postoperativt. Diagnostik görs med PCR-teknik. Se vidare "**virologisk provtagning**" under detta kapitel. Med profylax enligt ovan förebyggs merparten av CMV-infektionerna. I övriga situationer är en tidig behandling viktig.

Vårdprogram lungtransplantation, Handläggning av komplikationer

CMV-pneumonit

- infusion Cymevene[®] (ganciklovir) 5 mg/kg x 2 i.v. i 2-3 veckor
- + ev infusion av immunglobulin(ex Kiovig[®]) 0,5 g/kg i.v. varannan dag tills tillståndet stabiliserats och patienten ej längre behöver syrgastillförsel (max 5 doser).

CMV-infektion, ej pneumonit:

- Vid svårare sjukdom eller CMV-påverkan av gastrointestnalkanan ges inf Cymevene[®] 5 mg/kg x 2 i.v. i 10 -14 dagar, vid behov längre. Vid snabb förbättring kan man övergå till Tabl Valcyte 450 mg 2 x.2
- Vid lindrigare sjukdom kan Tabl Valcyte 450 mg 2 x2 ges från början.

Alternativ behandling till Cymevene[®] vid benmärgspåverkan eller annan intolerans är infusion Foscavir[®] (foscarnet) 60 mg/kg x 3 i.v, alternativt Cidofovir

Dosreduktion av Valcyte[®], Cymevene[®] och Foscavir[®] vid nedsatt njurfunktion, se FASS.

Aspergillosbehandling

CT lungor kan avslöja förändringar typiska för aspergillos - s.k. ”halo-fenomen” men dessa typiska lungförändringar är ovanliga hos organtransplanterade. Istället ser man oftast okarakteristiska fokala infiltrat och ibland nodulära lesioner

För definitiv diagnos krävs att hyfer påvisas i vävnadsbiopsi (PAD, odling).

Odling på nasopharynxsekret, svalgsekret, sputum och BAL har låg sensitivitet (25-60%) vid invasiv aspergillos. Specificiteten är cirka 50 % vid odling på BAL.

Positiv NPH-odling, svalgodling, sputumodling och/eller BAL-odling hos patient med feber eller lunginfiltrat talar starkt för invasiv aspergillos.

Enstaka positiv odling från patient utan symtom bör föranleda nya odlingar inklusive BAL och biopsi (om kontraindikation ej föreligger). Aspergillus-antigentest i serum (galactomannan) har låg sensitivitet (30%) hos lungtransplanterade.

Behandling vid tillstånd utan kliniska symtom, men:

- upprepade positiva odlingar eller
- makroskopisk svampväxt eller
- positiv biopsi

Inhalation Fungizone[®]-(en 50 mg-ampull Fungizone[®] blandas med 10-15 ml sterilt vatten varefter 2-3 ml inhaleras 3 gånger dagligen i minst 2 veckor och två negativa odlingar eller tabl Vfend 400 mg x 2 första dygnet därefter 200 mg x 2 i minst 4 veckor. Vid kroppsvikt < 40 kg 200 mg x 2 första dygnet därefter 100 mg x 2.

Behandling vid kliniska symtom och:

- positiv odling (sputum eller BAL) eller
- makroskopisk svampväxt eller

Vårdprogram lungtransplantation, Handläggning av komplikationer

- positiv biopsi *eller*
- typisk lungbild ("halo-fenomen")

Initialt voriconazol (Vfend) 6mg/kg iv x2 första dagen, därefter 4mg/kg iv x 2 i minst 7 dagar, därefter långtidsbehandling (> 3 mån) med Tabl voriconazole (Vfend[®]) 200 mg x 2. Vid kroppsvikt < 40 kg 100 mg x 2. Vid svår aspergillos bör voriconazol-konc i serum kontrolleras och följas för att optimera behandlingen. Utförs på Kem lab, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

Parenteral Vfend skall ej ges vid svår njursvikt på grund av risken för ansamling av den toxiska vehikeln.

Alternativ vid tex njursvikt där intravenös behandling krävs:

Inf. caspofungin (Cancidas) eller Inf AmBisome (>5mg/kg och dygn)

Ulcerös aspergillus-tracheobronkit

(som speciellt drabbar lungtransplanterade patienter) behandlas bäst med Vfend[®] i ovan angiven dosering.

OBS! Vid insättande av voriconazol (Vfend[®]) hos patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin eller takrolimus rekommenderas halvering av ciklosporindosen och reduktion av takrolimusdosen till en tredjedel. Sirolimus är kontraindicerat. Voriconazol kan öka plasmanivåer av statiner. Det finns dessutom ett flertal andra kliniskt viktiga interaktioner. *Kontroll i FASS rekommenderas.*

Beakta recidivrisken! För utläkning krävs ett förbättrat infektionsförsvar hos patienten.

Referenser för behandling av svampinfektioner se www.mpa.se information från Läkemedelsverket nr 6 nov 2005)

Toxoplasmosbehandling

Symtom är muskelsmär, trötthetskänsla i muskulaturen, neurologiska manifestationer. Diagnostik sker genom serologi eller påvisande av protozoer (mikroskopi eller PCR) i biopsi- och/eller annat provmaterial.

- tablett Daraprim[®] 75 mg x 1 i 3 dagar, sedan 50 mg x 1 (licensläkemedel)
+ tablett Sulfadiazin[®] 1 g x 4 (licensläkemedel)
+ folinsyra dagligen mot folsyrebrist (Calciumfolinat 15 mg x1)

Behandlingstiden varierar, minst 4-6 veckor eller längre. OBS! Vid benmärgshämning och nedsatt njurfunktion kan Sulfadiazindosen behöva minskas och dosen av folinsyas höjas.

Även Imurel[®], Cellcept[®], och Valcyte[®] har benmärgshämmande effekt.

Alternativ behandling (Ex. vid sulfaallergi)

- tablett Daraprim[®] 75 mg x 1 i 3 dagar, sedan 50 mg x 1

Vårdprogram lungtransplantation, Handläggning av komplikationer

- + kapsel Dalacin® 300 mg, 2 x 3
- + folinsyra dagligen mot folsyrebrist (Calciumfollinat 15 mgx1) eller
- tablett Daraprim® 75 mg x 1 i 3 dagar, sedan 50 mg x 1
- + mixtur atavakvon (Wellvone®) 750 mg x 2

Provtagning under behandling görs två gånger under första veckan, därefter en gång/vecka.

- Blodstatus
- Sulfakoncentration
- CyA-koncentration – risk för lägre Cya koncentration under sulfadiazinbehandling

Pneumocystis jiroveci (fd carinii) behandling

Symtom är torrhosta, feber, sänkt pO₂, röntgeninfiltrat. Diagnostik görs bäst genom provtagning från BAL-vätska och mikroskopering av protozoerna. Behandlingen utgörs av trimetoprimsulfa (15-20 mg trimetoprim/kg/dag), fördelat på 2-3 doser. Tabl Bactrim□ forte eller Tabl Eusaprim□ forte kan användas om magen fungerar. Reducera dosen vid nedsatt njurfunktion (se nedan). Halvera dosen efter terapisvar, total behandlingstid 3 veckor. Steroiddosen kan höjas i svåra fall.

Alternativa behandlingar är Pentamidin (Pentacarinat®), 4 mg/kg x 1 iv eller inhalation Pentacarinat® 400-600 mg/dag, eller vid måttligt svår sjukdom mixt Wellvone® 150 mg/ml, 5 ml x 2 (tillsammans med föda). Vid dessa behandlingar ges full dos i 3 veckor. Ett annat alternativ men med något mindre dokumentation är iv inj/Tabl Dalacin® (klindamycin) 600 mg x 3 i + Tabl Primaquine 15 –30 mg bas, (licenspreparat).

Behandling av pneumocystispneumoni med Bactrim□ vid nedsatt njurfunktion:

<u>Kreatinin clearance</u>	<u>Trimetoprimdos</u>
>30 ml/min	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser
15-30	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser första 2 dagarna sedan 7-10 mg/kg/dag uppdelat på 2 doser
<15	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser varannan dag
hemodialys	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser första dagen sedan 7-10 mg /kg efter varje dialys