

INFEKTIONSPROFYLAX

Allmänt

Infektioner är en vanlig komplikation och står för ca 15 % av dödsfallen hos hjärttransplanterade patienter. Immunsuppressionen medför en livslång ökad risk för infektioner med högst risk de första tre månaderna efter transplantationen samt efter rejektionsbehandlingar. Ökad observans för infektioner inkluderande de opportunistiska infektionerna, aktiv diagnostik och uppföljning samt riktad antibiotikabehandling förbättrar överlevnad och morbiditet. Med välavvägd medicinsk profylax och noggranna hygienrutiner kan infektionsrisken minskas.

Hygienrutiner

God handhygien är av fundamental betydelse för att förhindra smittspridning. Händerna ska ofta tvättas med handsprit och alltid innan man tar i patienten. Vid smutsig kontakt kombineras tvåltvätt med efterföljande handsprit. Även patienten ska ha en god handhygien.

Vid specifik omvårdnad av patienten såsom såromläggning, kateterbyte, rengöring etc ska engångsförkläde av plast och handskar användas.

Främmande material ska avlägsnas snarast möjligt – daglig utvärdering av PVK, CVK, artärnålar, KAD, bandagering, trachealtub, drän osv.

Antalet personer som går in till patienten minimeras. Ronden med personalen sker utanför salen och endast läkare besöker patienten.

Infekterad personal eller besökare ska ej träffa patienten. Personal med herpesinfektion och fuktande blåsor ska inte sköta patienten. Levande/torkade växter ska inte finnas på salen.

Antibiotikaprofylax

Optimal antibiotikakoncentration i operationsfältet eftersträvas. Som profylax ges infusion av cloxacillin (Ekvacillin®, Cloxacillin®) 2 g iv i upprepade doser under operationsdygnet. Första dosen ges 30 minuter före operationsstart (incision), andra dosen två timmar efter operationsstart, tredje dosen sex timmar efter operationsstart och därefter var 8:e timme tills 48 timmar postoperativt.

Vid allergi mot penicillin ges klindamycin (Dalacin®, Klindamycin®) 600 mg x 3 iv. Första dosen ges 30 minuter före operationsstart (incision), andra dosen 6 timmar efter operationsstart och den tredje dosen 24 timmar efter operationsstart. Därefter x 3 tills 48 timmar postoperativt.

Vid hjärtbiopsi, implantation av pacemaker, inläggning av ICD, hjärkateterisering, PCI eller mediastinoskopi ges injektion cloxacillin 2 g iv omedelbart före ingreppet. Vid kateterisering

från ljumske ges istället injektion av Cefotaxim® 1 g iv. Vid allergi mot cefalosporin ges kapsel Dalacin®/Klindamycin® 300 mg 2 timmar före ingreppet.

Cytomegalvirus (CMV)

Leukocytfiltrerat eller CMV-negativt blod används vid transfusion.

Specifik CMV-profylax:

CMV- negativ recipient som fått organ från CMV-positiv donator (R-/D+)

- **Profylax** med T Valganciclovir® 450 mg 2 x 1, från vecka 1 till och med sex månader efter transplantationen. Bör intas med mat. Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion enligt FASS.
- **Monitorering** med kvantitativ CMV PCR i serum sker 1 gång i veckan under postoperativa vårdtillfället, herefter varannan vecka till tre månader och därefter vid 4, 5, 6, 7-8, 9, 10 och 12 månader efter transplantationen. Om CMV-PCR i serum blir positivt men antalet viruskopior log <3 – ta om provet. Om CMV-PCR log > 3, men log <4 – överväg preemtiv behandling. Om log > 4 ge preemtiv behandling i form av T Valganciclovir® 450 mg 2 x 2 alternativt infusion Cymvene® 5mg/kg x 2 iv i minst 10-21 dagar. Följ samtidigt CMV-PCR. Kontakta infektionskonsult vid behov.

CMV- positiv recipient (R+/D+, R+/D-)

- **Profylax** med T Valganciclovir® 450 mg 1 x 1 från vecka 1 till och med 3 månader efter transplantationen. Bör intas med mat. Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion enligt FASS. Alternativ i särskilda fall är preemtiv behandling dvs följ CMV-PCR i serum under herpesprofylax med T Valaciclovir (Valtrex®) 500 mg 1x2 som byts till valganciclovir enligt ovan vid eventuellt stigande värde CMV-PCR nivåer. **Monitorering** med kvantitativ CMV PCR i serum sker en gång i veckan under postoperativa vårdtillfället, därefter månad 3, 4, 5, 6, 8, 10 och efter 1 år. Om CMV-PCR i serum log > 3 – ta om PCR och om ökning med ett log – ge förebyggande behandling enligt ovan.

CMV-profylax med Valganciclovir/Cymvene skyddar också mot herpes simplex.

CMV- negativ recipient som fått organ från CMV-negativ donator (R-/D-)

- Enbart herpes simplex-profylax med T Valaciclovir (Valtrex®) 500mg 1x2 (alternativt aciklovir 400 mg x3) i 3 månader. Monitorera enbart vid symtom.

Efter rejektionsbehandling med högdos steroider, Thymoglobuline® eller OKT 3®

- Oavsett tidpunkt efter transplantationen ges profylax med T Valganciclovir® 450 mg 2 x 1 under 6 veckor till alla utom R-/D-. Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion enligt FASS.

Epstein Barr Virus (EBV)

För EBV-negativ recipient som är transplanterad med EBV-positivt organ finns ingen specifik profylax. Monitorering av EBV-PCR i helblod* görs postoperativt 1 gång/vecka under första vårdtillfället. Därefter görs det vid 3, 4, 5, 6, 7-8, 9, 10 månader och 1 år. EBV kan orsaka lymfoproliferativa tillstånd såsom PTLD (posttransplant lymphoproliferative disease) och lymfom. En ökning av EBV-titrar kan vara tecken på över-immunosuppression. I sådant fall bör man alltid överväga en minskning av immunosuppressionen. Kontakta infektionskonsult vid behov.

*Kvantitativ EBV-PCR analyseras bäst i helblod.

Candida

Mixtur Nystatin 5 ml x 3 första tre veckor postoperativt.

Pneumocystis jiroveci

Profylax ges från vecka 2-3 till 6 månader efter transplantationen till alla patienter. Vid rejektionsbehandling med *Thymoglobuline*® återinsätts profylax i minst 2 månader med början vid behandlingsstart. Vid kvarstående hög immunosuppression förlängs profylaxen. Efter behandling för pneumocystis jiroveci-pneumoni ges sekundärprofylax i 6 månader.

Förstahandsalternativ är trimetoprimsulfa (T Bactrim® forte, T Eusaprim forte®) 1 tablett måndag + onsdag + fredag. Kan ges även vid nedsatt njurfunktion (ej om GFR<15) och vid dialys.

Andrahandsalternativ är inhalationer med pentacarinat (Pentam® eller Pentacarinat®) 300 mg en gång per månad. Ytterligare behandlingsalternativ finns, kontakta infektionskonsult vid behov.

Toxoplasmos

Recipient som är seronegativ för toxoplasmos bör undvika direktkontakt med kattfaeces. Byte av kattsand i kattlåda undviks eller görs med handskar. Transplanterad patient ska undvika råbiff och annat bristfälligt tillagat kött. Toxoplasma kan överföras med transplanterat hjärta.

Seronegativ recipient som erhåller organ från seropositiv donator (R-/D+) ges senast inom tre dygn (helst tidigare) efter transplantationen profylax.

PCP profylax med T Bactrim forte® 1 x 1 måndag, onsdag, fredag tom sex månader fungerar även som profylax mot toxoplasma men bör ges **inom 3 dygn**.

Om toxoplasma-infektion uppstår efter transplantationen bör livslång profylax övervägas.

Aspergillus

Aspergillus är en mögelsvamp som förekommer i stor mängd i framför allt byggområden (fuktutrymmen, rivna väggar och hisschakt m m). Svampsporererna är mycket lätta, virvlar upp från underlag, sedimenterar långsamt och kan följa med luftströmmar långa vägar. Patienter och personal/besökande till och från vårdavdelning och intensivvårdavdelningen bör undvika att gå genom byggområden. Krukväxter får inte finnas på vårdavdelningen. Medikamentell profylax ges inte.

BEHANDLING AV INFEKTIONER

Bakteriella infektioner

I omedelbara postoperativa perioden är det de vanliga bakteriella postoperativa – och intensivvårdsrelaterade infektionerna som dominerar. Fokus oftast lungor eller urinvägar, ibland infartsrelaterat. Initialt bredare empirisk antibiotikabehandling bör snarast riktas efter bakteriella fynd och resistensmönster. Observera möjliga interaktioner mellan antibiotika och den immundämpande behandlingen! Upprepad provtagning för odling av sputum, urin, blod, sårvätska, faces, BAL-vätska, nasopharynx, infarter m m bör göras vid infektionssymptom.

Välj empiriskt antibiotika efter infektionsfokus, tidigare mikrobiologiska fynd samt infektionens allvarlighetsgrad. Vid postoperativ infektion bör antibiotikabehandlingen påbörjas med annat preparat än det som gavs som peroperativ profylax.

Cytomegalvirus (CMV)

CMV tillhör herpesgruppens virus och kvarstannar livslångt i kroppen efter primärinfektionen. Ca 80 % av vuxna är IgG-positiva som tecken på genomgången infektion. Vid immunsuppression kan CMV reaktiveras. CMV IgG-negativ recipient kan få primärinfektion via infekterat transplantat eller som samhällssmitta.

CMV-symtom är feber, leukopeni, förhöjda transaminaser, och eventuellt lunginfiltrat, gastroenterit som *framför allt* uppträder 1 - 6 månader postoperativt

Diagnostik görs med kvantitativt CMV-PCR. Profylax har god effekt men risk för reaktivering eller genombrott av primärinfektion finns under profylaxen men fr a efter avslutad profylax. Därför viktigt med fortsatt monitorering efter avslutad profylax. Tidig behandling viktigt vid symptomgivande infektion.

För asymtomatisk patient med enbart reaktivering: om CMV-PCR log > 3, men log <4 – överväg preemtiv behandling. Om log > 4 ge preemtiv behandling enligt nedan*. Följ samtidigt CMV-PCR. Kontakta infektionskonsult vid behov.

Behandling av CMV-infektion:

- Infusion Cymvene® (Ganciklovir) 5 mg/kg x 2 iv i 14 dagar. Längre vid behov. Vid snabb förbättring kan man övergå till T. Valganciclovir® 450 mg 2 x 2. Vid höga virusnivå eller CMV-mismatch R-/D+ behandlas i 3 veckor.
- *Om symtomfri och måttliga virusnivåer kan T. Valganciclovir® 450 mg 2x2 ges från början.

Alternativ behandling till Cymvene®/Valganciclovir® vid benmärgspåverkan, annan intolerans eller resistensutveckling är LIVTENCITY® (maribavir)* 400mg x 2 eller infusion Foscavir® (Foscarnet) 60 mg/kg x 3 iv eller 90 mg/kg x 2. *Bör diskuteras med infektionskonsult.

Behandling av CMV-pneumonit:

- Infusion Cymvene® (Ganciklovir) 5 mg/kg x 2 iv. Ges i (2-) 3 veckor.
- Ev kan tillägg övervägas med Infusion Gammagard® 0,5 g/kg iv varannan dag tills patienten kliniskt förbättrats och inte längre behöver syrgastillförsel (max 5 doser).

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen Cymvene®, Foscavir® och Valganciclovir® reduceras av enligt riktlinjer i FASS.

Efter avslutad behandling vid symptomatisk CMV-infektion bör sekundärprofylax med T Valganciclovir® 450 mg 2 x 1 i 6 – 12 veckor övervägas.

Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis jirovecii är en svampart som inhaleras och som kan orsaka pneumonit hos immunsupprimerade patienter.

Typiska symptom är torrhosta, feber, tilltagande dyspné med hög andningsfrekvens och sänkt PO2 samt bilaterala röntgeninfiltrat, ofta interstitiella. Symptomen kan komma smygande.

Diagnostik görs bäst på BAL-vätska med PCR (immunofluorescens görs inte längre i Göteborg). Sputum kan vara ett alternativ (inducerad sputum om pat har svårt att lämna sputumprov).

Behandlingen vid svår pneumoni ges med högdos trimetoprimsulfa (15-20 mg trimetoprim/kg/dag) iv fördelat på 3 doser (Eusaprim®). Sådan behandling bör initieras i samråd med infektionskonsult. Efter förbättring eller vid måttliga symptom kan peroral behandling med T Bactrim forte®/T Eusaprim forte® (15-20 mg trimetoprim/kg/dag – ofta 2 x 3) användas och dosreduktion övervägas (10 - 15 mg trimetoprim/kg/dag). Ev steroiddos kan höjas i svåra fall. Hög biverkningsrisk. Total behandlingstid 3 veckor.

Vid lindrig pneumoni utan tecken på andningsinsufficiens kan man starta med lägre dos trimetoprimsulfa (10 - 15 mg trimetoprim/kg/dag) po fördelat på 2 - 3 doser (T Bactrim forte®/T Eusaprim forte®).

Vid nedsatt njurfunktion dosjustering enligt FASS.

Andrahandsalternativ för behandling av svår pneumocystispneumoni är:

- iv pentamidin (Pentacarinat®) 4 mg/kg iv i 2-3 veckor
- Clindamycin (Dalacin®) 600 mg x 3 iv samt T Primaquine® 30 mg bas x 1 (licenspreparat) i 3 veckor

Vid måttlig sjukdom är andrahandsalternativen T Clindamycin®/Dalacin® 300 – 450 mg mg x 4 + T Primaquine® 15 mg bas x 1 (licenspreparat) eller M Wellvone® 150 mg/ml, 5 ml x 2 (fettrik föda).

Efter avslutad behandling ges sekundärprofylax med T Bactrim forte®/T Eusaprim forte® alternativt pentamidininhalationer (se Profylax).(kontakta infektionskonsult för diskussion)

Toxoplasmos

Toxoplasma gondii är en parasit som smittar via kontakt kattfaeces eller intag av rått kött. Kan också överföras med hjärttransplantatet och orsaka allvarlig primärinfektion med myokardit. Parasiten kan reaktiveras vid immunsuppression. Encefalit är vanligaste manifestationen men myokardit ses även vid reaktivering.

Symtomen är beroende på organmanifestation men ofta ses muskelvärk, feber, huvudvärk och neurologiska manifestationer.

Diagnostik med serologi eller påvisande av protozoer i vävnadsbiopsi (mikroskopi, PCR).

Behandling ges i kombinationen:

- pyrimetamin 200 mg x 1 dag 1, därefter 50 mg x 1 (vikt > 60 kg 75 mg x 1) (T Daraprim® 25 mg, licenspreparat)
- sulfadiazin 1g x 4 (vikt > 60 kg 1,5 g x 4) (T Sulfadiazin-Heyl® 500 mg, licenspreparat)
- folinsyra mot folsyrebrist (T Calciumfolinat® 15 mg x 1).

Behandlingstid sex veckor. Därefter ställningstagande till långtidsbehandling med reducerad dos.

OBS! Vid nedsatt njurfunktion eller benmärgshämning kan Sulfadiazindosen behöva minskas och dosen folinsyra höjas. Kom ihåg att även Imurel®, Cellcept® och Valcyte® har benmärgshämmande effekt.

Vid Sulfa-allergi eller terapivikt ges i kombination:

- pyrimetamin 200 mg x 1 dag 1, därefter 50 mg x 1 (vikt > 60 kg 75 mg x 1) (T Daraprim® 25 mg, licenspreparat)
- clindamycin (K Dalacin®/Clindamycin®) 300 mg 2x3 po
- folinsyra mot folsyrebrist (T Calciumfolinat® 15 mg x 1).

Behandlingen inklusive andra behandlingsalternativ ska diskuteras med infektionskonsult.

Provtagning under behandlingen görs två gånger under första veckan och därefter en gång/vecka av:

- Blodstatus
- Sulfakoncentration - om sulfadiazin ges
- CyA-koncentration - om Cya-preparat ges. Risk för lägre CyA-konc av sulfadiazin.

Toxoplasmaserologi bör upprepas om initialt negativ.

Aspergillos

Aspergillus är en mögelsvamp som kan orsaka invasiv svampinfektion hos immunsupprimerade. Vanligaste lokaliseringen är lungor men kan ses i många andra organ.

Hos hjärtransplanterad patient med feber med eller utan lungsymptom, lunginfiltrat och positiv sputumodling och/eller BAL-odling för aspergillus ska invasiv aspergillos övervägas och behandlas.

Datortomografi (CT) kan visa många olika typer av lungförändringar där de typiska "halofenomen" är ovanliga hos organtransplanterade. Istället ses oftast ospecifika fokala infiltrat eller nodulära lesioner.

Odlingar från övre luftvägar eller sputum har mycket låg både specificitet och sensitivitet. Vid misstanke på lungaspergillos bör mikroskopi, odling och galaktomantest tas på BAL vätska och lungbiopsi övervägas. OBS att odling även på BAL kan vara negativ och specificiteten är ca 50%.

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

Behandling vid misstänkt/bekräftad invasiv aspergillinfektion:

Starta med Vfend®/Voriconazole® 6 mg/kg iv x 2 första dygnet. Därefter 4 mg/kg iv x 2 i minst sju dagar. Härfter kan övergång ske till peroral behandling med Tablett Vfend®/Voriconazole® 200 mg x 2 till sammanlagd behandlingstid om minst 12 veckor. Vid kroppsvikt lägre än 40 kg ges 100 mg x 2.

Inför avslutande av behandling görs ny CT och nytt ställningstagande till behandlingstid utifrån klinisk utläkning och immunsuppressionsstatus.

Parenteral vorikonazol ska inte ges vid svår njursvikt på grund av risken för ansamling av toxisk vehikel.

Alternativbehandling är AmBisome® och Cresemba®