

**RUTIN** C1-3 Infektioner och infektionsprofylax

**Innehållsansvarig:** Jan-Erik Johansson, Överläkare  
**Godkänd av:** Lars Möllgård, Sektionschef  
**Denna rutin gäller för:** Verksamhet Specialistmedicin

**Revideringar i denna version**

Översyn av dokumentet, inga förändringar gjorda.

**Revisionshistoria**

rev	Giltig från	Förändring	Författare
2.1	2015-10	Nya avsnitt om gammaglobulinprofylax och profylax mot kapslade bakterier. Posakonazolprofylax i första hand som tablett.	Jan-Erik Johansson
1.1	2012-10	Första utgåvan av dokumentet	Jan-Erik Johansson

**Granskare**

Lars Möllgård, Sektionschef  
 Krista Vaht, specialitläkare,

**Innehåll**

1	Allmänt .....	2
2	Övervakningsodlingar .....	2
3	Allo-HSCT-profylax mot infektioner antibakteriell profylax .....	2
3.1	Antiviral profylax (Herpes simplex 1 och 2) .....	3
3.2	Antiviral profylax Varicellae zoster virus (VZV) Bältros .....	3
3.3	Vattkoppor.....	3
3.4	Svampprofylax Candida .....	3
3.5	Aspergillus .....	3
4.6	Hepatit B virus (HBV).....	4
3.7	HBV – vaccination av patient .....	4
3.8	HBV – infekterad donator .....	4
3.9	HBV – övriga åtgärder.....	5
3.10	HBV - antiviral behandling .....	5
3.11	Hepatit C.....	5
4	Allo-HSCT- behandling av infektioner Antiviral behandling .....	6
4.1	VZV-bältros .....	6
4.2	VZV-vattkoppor .....	6
4.3	RS-virus (RSV).....	6
4.4	Influensa A och B .....	6
4.5	Adenovirus .....	7
5	Auto-HSCT-profylax mot infektioner Antibakteriell profylax.....	7
5.1	Antiviral profylax (Herpes simplex 1 och 2) .....	7

# RUTIN C1-3 Infektioner och infektionsprofylax

5.2	Antiviral profylax (VZV) .....	7
5.3	Svampprofylax .....	7
6	Övrig profylax/behandling (allo-HSCT och auto-HSCT) .....	8
7	Referenser .....	8

## 1 Allmänt

Denna Rutin omfattar profylax mot och behandling av vissa infektioner hos transplantationspatienter (allo-HSCT och auto-HSCT).

## 2 Övervakningsodlingar

På inneliggande patienter tas rutinmässigt odlingar enligt följande:

Allo-HSCT insida kind, urin, feces, CVK, ev sår 1 gång per vecka.

Auto-HSCT odlingar enligt ovan endast vid inkomst.

## 3 Allo-HSCT-profylax mot infektioner antibakteriell profylax

Ciprofloxacin 500 mg x 2 PO (profylax mot Gram-negativa bakterier) ges från konditioneringsstart oavsett konditioneringsintensitet. Parenteralt ges 400 mg x 2 IV beroende på infektionsrisk och njurfunktion. Vid överkänslighet mot ciprofloxacin kan azithromycin 250 mg x 1 övervägas. Profylaxen avslutas när ANC  $\geq 1$  och läkt mukositet, dvs när patienten kan äta och dricka.

Trimetoprim 160 mg/sulfametoxazol 800 mg; 1 x 2 som profylax mot pneumocystis pneumoni (PCP) och toxoplasma från konditioneringsstart till dag 0. Återupptas efter stabilt margslag (ANC  $\geq 1$  tre dagar i följd) i dosen 1 x 1. Reducera dosen vid intoleransproblem eller försämrad njurfunktion. För detaljer gällande PCP-profylax hänvisas till Rutin C1-11 Profylax mot pneumoni orsakad av pneumocystis jiroveci

Sulfa i doser som ovan är också rekommenderat som långtidsprofylax mot kapslade bakterier till patienter med kronisk GVHD med eller utan pågående immunosuppressiv behandling. Duration bestäms bl.a av CD4-tal, svårighetsgrad och eventuell behandling av GVHD samt infektionsanamnes. Som en tumregel pågår profylax till minst 6 månader efter utsättning av all immunosuppressiv behandling. Vid dokumenterad sulfa-allergi ges istället penicillin-V i dosen 500-800 mg x 2.

Profylax med gammaglobulin (intravenöst eller subcutant) rekommenderas till utvalda patienter med hypogammaglobulinemi (IgG < 4 g/L). Gäller främst patienter med akut och kronisk GVHD samt patienter med myelom eller lymfom/KLL även i frånvaro av GVHD. Dosering vid iv-behandling är 0,2-0,4 g/kg var 3:e till 4:e vecka. Målnivå avseende IgG är *stabil* nivå över 5 g/L.

## RUTIN C1-3 Infektioner och infektionsprofylax

### 3.1 Antiviral profylax (Herpes simplex 1 och 2)

Till alla patienter (oavsett serologiskt status) ges från konditioneringsstart aciclovir 800 mg x 2 PO ( 250 mg/m<sup>2</sup> eller 5 mg/kg x 2 IV). Durationen av aciklovirprofylaxen styrs i praktiken av

hur länge patienten bedöms behöva bältrosprofylax (se kapitel 3.2)

### 3.2 Antiviral profylax Varicellae zoster virus (VZV) Bältros

Opublicerade data anger frekvensen serologiskt positiva mot VZV till > 99 %. Alla patienter ges därför aciclovir 800 mg x 2 PO eller valaciclovir 500 mg PO x 1-2 från konditioneringsstart och *minst* två år framåt (längre vid cGVHD).

### 3.3 Vattkoppor

Vaccination bör övervägas till anhöriga (boende i samma hushåll som patienten) som anamnestiskt inte haft vattkoppor och är över 12 månader gamla och som inte är gravida eller immunosupprimerade. Vid osäker anamnes kan serologi ge vägledning (se Rutin C9 Vaccinationer av vuxna patienter efter HSCT)

Skyddet mot vattkoppor efter vaccination är inte fullständigt (ca 85 %) varför vaccinerade individer som utvecklar vattkoppslikt utslag skall betraktas ha vattkoppor.

Alla patienter som inom 2 år efter transplantation (även senare om pågående immunsuppression/cGVHD) exponerats för vattkoppsvirus skall isoleras från andra patienter från 8 till 21 dagar efter senaste exponering. Som postexponeringsprofylax ges valaciclovir 1 g x 3 PO alternativt aciclovir 800 mg x 4-5 PO från 3 till 22 dagar efter exponering.

Vid förnyad exponering efter avslutad profylax återupptas postexponeringsprofylax. Rådgör vb med infektionskonsult.

Sero-positiva patienter utan cGVHD ges i normalfallet ingen postexponeringsprofylax vid vattkopps exponering mer än 2 år efter transplantation. De få patienter som var seronegativa vid tidpunkten för transplantation och som inte blivit vaccinerade bör ges postexponeringsprofylax oavsett hur lång tid som förflutit sedan transplantationen.

### 3.4 Svampprofylax Candida

Flukonazol 200 mg x 1 PO (samma dos intravenöst) i en månad. Fortsatt profylax vid GVHD och längre tids (< 3 v) steroidbehandling. Vid förlängd profylax kan dosreduktion övervägas (50-100 mg/dygn).

Alternativ candidaprofylax till patienter som bedöms ha ökad risk (t.ex. tidigare verifierad djup candidainfektion) rekommenderas micafungin 50 mg x 1 IV eller flukonazol 400 mg x 1 PO/IV.

### 3.5 Aspergillus

Till *högriskpatienter* (neutropeni längre än 3 v, tidigare aspergillusinfektion, HLA mismatch eller GVHD/kortisonbehandling) ges tablett posakonazol 300 mg x 1 PO

## RUTIN C1-3 Infektioner och infektionsprofylax

alternativt vorikonazol 200 mg x 2 PO/IV. Observera att båda preparaten interagerar med kalcineurinhämmare.

Viral hepatit-profylaktiska åtgärder och behandling Hepatit A virus (HAV)

Rutinmässig screening för HAV av patienter (eller donatorer) rekommenderas inte. Däremot rekommenderas provtagning vid misstanke om akut hepatit hos patient och/eller donator.

### 4.6 Hepatit B virus (HBV)

HBV kan ge upphov till allvarliga infektioner efter allo-HSCT hos:

- a) seronegativa patienter smittade av sero-positiv donator *eller* av infekterad blodprodukt *eller* via sexuell kontakt.
- b) patienter med kronisk hepatit B som reaktiveras pga immunsuppression. Frågeställningar gällande viral hepatit på transplantationspatienter och/eller donatorer bör diskuteras med infektionsexpertis inom området.

### 3.7 HBV – vaccination av patient

Sero-negativ patient med HBsAg-positiv donator bör vaccineras *före* transplantation. Om det inte finns tid att invänta ett immunsvär efter traditionellt vaccinationsschema (0, 1 respektive 6 mån) kan snabbvaccinering (0, 1 respektive 3 veckor) övervägas. Om okänt eller otillräckligt ak-svar (<10 IU/L)

bör dessutom övervägas tillförsel av hepatit B immunoglobulin (Hepatect<sup>®</sup>, licenspreparat) *omedelbart*

före stamcellsinfusion. Till dessa patienter rekommenderas dessutom vaccination mot HBV 6- 12 månader efter transplantation (se Rutin C9 Vaccinationer av vuxna patienter efter HSCT) förutsatt fortsatt infektionsfrihet avseende HBV. En potentiell allo-HSCT-patient som är positiv för anti-HBc men negativ för HBsAg, anti-HBs samt HBV-DNA bör vaccineras *före* transplantation.

### 3.8 HBV – infekterad donator

Genomgången eller aktuell HBV-infektion hos donator är inte en absolut kontraindikation mot donation. Om alternativ donator inte kan identifieras måste åtgärder vidtas för att minimera riskerna för smitta. Sådana åtgärder skall diskuteras med patient och donator/donatorcentra och dokumenteras i journal.

Om donatorn har positiv HBV-DNA test bör antiviral behandling sättas in minst 4 veckor före transplantation. Om donatorn blir negativ och cellprodukten är HBV-DNA negativ följes HBV- DNA månadsvis i minst ett halvår. Om donator och/eller cellprodukten är positiv avseende HBV-DNA vid transplantation rekommenderas antiviral behandling från dag 0 till minst 6 månader efter transplantation. Dessutom bör en andra dos hepatit B immunoglobulin övervägas ca 4 veckor efter SCT och HBV-DNA tas 4 veckor efter HSCT och därefter var 12:e vecka.

Om donatorn vid primärutredning är anti HBc-positiv men HBsAg och anti HBs-negativ bör HBV-DNA tas och vid positivitet vidtas åtgärder enligt ovan. Om negativ HBV-DNA tas nytt prov på

donatorn nära inpå transplantationen och om även detta prov är negativ vidtas inga ytterligare åtgärder.

### 3.9 HBV – övriga åtgärder

HBV-naiva HSCT-patienter skall alltid använda kondom vid sexuella kontakter med en känt HBsAg positiv person alternativt en person vars HBV-infektionsstatus är okänt.

HSCT-patienter med genomgången utläkt hepatit B infektion (HBsAg-negativ/anti-HBs-positiv/antiHBc-positiv) löper relativt liten risk att reaktivera hepatit under konditionering men viss risk finns vid utdragen immunsuppression och/eller cGVHD.

Under sådana betingelser bör därför HBV- DNA och anti-HBs monitoreras månadsvis och behandling inledas vid stigande HBV-DNA nivåer. Om dessa patienter tappar sitt anti-HBs svar men förblir HBV-DNA negativa bör vaccination övervägas.

### 3.10 HBV - antiviral behandling

En potentiell HSCT-patient som är HBsAg och/eller HBV-DNA positiv bör få behandling från minst en vecka, helst 3-6 månader före transplantation.

Behandling bör alltid ges i minst 6 månader efter autolog HSCT och i minst 6 månader efter utsatt immunsuppression efter allogen HSCT.

Preparatval och behandlingstider bör diskuteras med infektionsläkare. Allmänt gäller att lamivudin (100 mg x 1 PO) kan användas vid korta behandlingstider (6-12 månader) och låg initial virusnivå (< 2000 IU/mL). Vid förväntad längre behandlingstid (> 12 mån) eller högre initial virusnivå (>2000 IU/mL) är risken för resistensutveckling mycket stor vid lamivudin varför istället entecavir (0,5 mg x 1 PO) rekommenderas.

### 3.11 Hepatit C

Hepatit C kan överföras från donator till patient men risken är relativt liten om omätbar HCV- RNA nivå hos donatorn. Genomgången hepatit C hos patient (eller donator) är ingen absolut kontraindikation mot transplantation/donation men eftersom det finns en risk att utveckling mot cirrhos påskyndas av HSCT bör patienten informeras om detta. Mediantid till cirrhos efter HSCT är ca 18 år jämfört med 40 år för icke transplanterade patienter. Beslut att gå mot HSCT om patient och/eller donator har hepatit C infektion tas således efter individuell bedömning.

Screeningtest för Hepatit C (anti HCV ak) skall fastställas på både patient och donator före transplantation. Om risken för hepatit C bedöms som ökad eller vid oklar ALAT stegring skall även HCV-RNA tas. Om donatorn är positiv för HCV-RNA kan behandling övervägas efter samråd med infektionsläkare.

Om patienten är HCV-RNA positiv bör leverbiopsi med cirrhos/fibrosfrågeställning utföras om:

a) tecken på järnöverskott b) alkoholöverkonsumtion c) känd hepatit C > 10 år d) klinisk misstanke om kronisk leversjukdom. Eftersom cirrhos/fibros innebär en kraftigt ökad risk för fatal HSOS efter full konditionering bör dessa patienter få reducerad konditionering (RIC) om indikationen för transplantation är stark.

Begränsade data antyder förbättrad överlevnad hos HSCT-patienter med hepatit C som svarar på antiviral behandling (interferon/ribavirin). Emellertid kan sådan behandling i regel bara komma ifråga

för patienter som är i komplett remission minst 2 år efter HSCT och som inte har någon betydande cGVHD, varit utan immunsuppression i 6 månader och har normalt blodstatus och s-kreatinin.

## 4 Allo-HSCT- behandling av infektioner Antiviral behandling

### 4.1 VZV-bältros

Inneliggande patienter som utvecklar bältros skall isoleras till dess att alla blåsor torkat in. Som behandling ges i svårare fall (visceral infektion, hepatit, encephalit, pneumonit) aciclovir 10 mg/kg x 3 IV i 7 dagar eller till dess att alla blåsor torkat in. Dosjustering om nedsatt njurfunktion. I övriga fall ges aciclovir 800 mg x 4-5 PO eller valaciclovir 1 g x 3 PO i 7 dagar.

### 4.2 VZV-vattkoppor

Inneliggande patienter som utvecklar vattkoppor skall isoleras till dess att alla blåsor torkat in. Som behandling ges aciclovir i dosen 10 mg/kg x 3 IV i 7 dagar eller till dess att alla blåsor torkat in. Dosjustering om nedsatt njurfunktion.

### 4.3 RS-virus (RSV)

RSV kan orsaka allvarliga nedre luftvägsinfektioner hos transplantationspatienter, i synnerhet under de första 3-4 månaderna samt vid cGVHD och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Diagnos kan ställas genom positiv PCR från nasopharynx eller BAL. Infekterade patienter som är inneliggande skall isoleras. Behandling bör initieras så snart som möjligt och helst innan utvecklad pneumoni.

**Behandling:** Högriskpatienter (främst cGVHD, före mærganslag eller lymfopeni; ALC < 300/ l) bör behandlas med ribavirin (Rebetol el Copegus) 15-20 mg/kg/dygn fördelat på 3 doser i 3-7 dagar PO redan vid övre luftvägssymptom. Som alternativ kan ribavirin (Virazole) ges IV i

samma dos som PO eller inhaleras i dosen 6 g/dygn. Vid IV och PO behandling kan hemolytisk anemi förekomma. Patienter med RSV-pneumoni bör isoleras och behandlas med kombination av rivabirin (PO el IV) och IVIG (0,5 g/kg) i 4-5 dagar.

### 4.4 Influensa A och B

Influensa kan ge upphov till betydande morbiditet och mortalitet hos allo-HCT patienter. Som profylax rekommenderas vaccination årligen från tidigast 3 mån efter transplantation (se Rutin C9 Vaccinationer av vuxna patienter efter HSCT). Som postexponeringsprofylax till utvalda ovaccinerade patienter (akut/kronisk GVHD och/eller kvarstående immunsuppression) kan oseltamivir (Tamiflu) 75 mg x 1 PO ges i 10 dagar.

Diagnos vid misstanke om infektion kan ställas genom påvisande av virus med PCR från BAL-vätska eller nasopharynx (luftvägsblock). Inneliggande infekterad patient skall isoleras.

**Behandling:** I regel indicerad, i synnerhet om tidigt efter transplantation och/eller pågående

## **RUTIN** C1-3 Infektioner och infektionsprofylax

immunsuppression/GVHD. Ge så tidigt som möjligt oseltamivir (Tamiflu) 75 mg x 2 PO i 5 dagar. Som andrahandsval rekommenderas inhal. zanamivir (Relenza) 10 mg (2 x 5mg) x 2 i 5 dagar.

### **4.5 Adenovirus**

Adenovirus kan orsaka allvarliga infektioner hos allo-HSCT patienter. Den kliniska bilden varierar (pneumonit, encephalit, hemorrhagisk cystit, gastroenterit). Diagnos ställs genom påvisande av virus med PCR från BAL-vätska, nasopharynx, urin, feces eller liqvor. Profylax saknas. Dokumentation på fungerande behandling saknas men i svåra fall bör behandling inledas med cidovir 5 mg/kg IV 1 gång/vecka i 2-3 veckor med tillägg av IVIG (0,5 g/kg) dagligen i 4 dagar.

## **5 Auto-HSCT-profylax mot infektioner Antibakteriell profylax**

Ciprofloxacin: Se allo-HCT.

Trimetoprim 160 mg/sulfametoxazol 800 mg (Pnemocystis/toxoplasma-profylax): Se allo-HSCT. Behandlingstid efter auto-HSCT är 6 månader. För detaljer gällande PCP-profylax hänvisas till separat Rutin.

C1-11 Profylax mot pneumoni orsakad av pneumocystis jiroveci

Profylax mot kapslade bakterier kan övervägas till utvalda patienter efter auto-HSCT (t.ex vid kortisonbehandling, splenektomerade, ålder >65). Duration 12 mån efter auto-HSCT. Samma preparatval som vid allo-HSCT.

### **5.1 Antiviral profylax (Herpes simplex 1 och 2)**

Se allo-HSCT. Kapitel 4

### **5.2 Antiviral profylax (VZV)**

Till alla patienter ges som bältrosprofylax aciclovir 800 mg x 2 PO från konditioneringsstart och ca ett år framåt. Vid exponering för VZV (bältros eller vattkoppor) inom 12 månader efter transplantation ges farmakologisk postexponeringsprofylax som för allo-HSCT. Seropositiva

patienter som exponeras mer än 1 år efter transplantation behöver ingen postexponeringsprofylax. Seronegativa patienter kan vaccineras mot vattkoppor från 2 år efter HSCT.

### **5.3 Svampprofylax**

I normalfallet ges ingen profylax. Till utvalda patienter som bedöms ha ökad risk att utveckla djup svampinfektion (tidigare känd infektion, lång cytopeni/svår mukositis, tidigare purinanaloga-behandling, positiv rutinodling) kan profylax bli aktuell (se profylax vid allo-HSCT). Kapitel 3.4, 3.5

## 6 Övrig profylax/behandling (allo-HSCT och auto-HSCT)

**G-CSF** ges på individuell indikation i vissa situationer (se nedan), normalt med start dag+7 till dess att ANC ligger stabilt  $> 0.2 \times 10^9/L$ .

- Enligt studieprotokoll
- Vid autolog benmärg
- Om ej mörnganslag vid förväntad tidpunkt
- Högriskpatienter avseende infektion
- Allvarlig infektion under neutropenfas

### Granulocytttransfusioner

Kan övervägas som del i *behandling* i situationer med uttalad neutropeni ( $ANC < 0,2- 0,5 \times 10^9/L$ ) och terapieresistent livshotande infektion med långvarig benmärgsaplasi som bedöms vara reversibel. Det saknas stöd för *profylaktisk* granulocytttransfusion vid neutropeni utan påvisad infektion och detta rekommenderas inte.

Se Rutin: C1-4 Granulocytttransfusion

## 7 Referenser

- Styczynski J et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplantation (2009) 43, 757–770
- Tomblyn M et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009)
- Stanworth S et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction.
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005339. DOI: 10.1002/14651858.CD005339. Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn
- uppdatering. Information från Läkemedelsverket 5:2007 Profylax och behandling av invasiv svampinfektion vid hematologisk sjukdom samt efter stamcellstransplantation
- uppdaterad rekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2011.