

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2026-01-27

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2028-01-26

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

SCT - Svampinfektioner

Revideringar i denna version

Ersätter tidigare version från 2023-11-01. Ändringar i denna version är förtydligande av definition grav neutropeni som riskfaktor, ändring till caspofungin som förstahandsval vid empirisk behandling. Ändrad layout i preparatöversikten. Vorikonazol rekommenderas som förstahandsbehandling vid aspergillusinfektion. Tillägg av isavukonazol som nu har pediatrik indikation, justerad dosering av posakonazol, nya referenser samt små tillägg/omformuleringar i texten.

Innehållsförteckning

SCT - SVAMPINFEKTIONER	1
REVIDERINGAR I DENNA VERSION	1
INNEHÅLLSFÖRTECKNING.....	1
BAKGRUND/SYFTE	2
ARBETSBESKRIVNING.....	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
Echinocandiner – (caspofungin, micafungin, anidulafungin)	7
Caspofungin (Cancidas®).....	8
Micafungin (Mycamin®)	8
Azol preparat (flukonazol, vorikonazol, posakonazol, isvukonazol, itraconazol)	8
Flukonazol (Diflucan®)	9
Vorikonazol (Vfend®)	9

Posakonazol (Noxafil®).....	109
Isavuconazol (Cresemba®).....	10
Itrakonazol (Sporanox®).....	10
ANSVAR.....	1110
UPPFÖLJNING, UTVÄRDERING OCH REVISION.....	1110
KUNSKAPSÖVERSIKT.....	11
GRANSKARE/ARBETSGRUPP.....	11

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, grav neutropeni som varar >10 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 också hos stamcellstransplanterade patienter, men är ovanligt.

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 uppstå efter 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, bröstsmärtor och i vissa fall ischemiska cerebrovasculära 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 *Coccidioidomykos* (pneumoni och CNS-infektioner) och *Histoplasmos* (ger hepatosplenomegali) 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 aspergillos: *Aspergillus* växer inte i blododlingar. Prov tages från infekterad lokal. Vid pulmonell aspergillos skickas sputum eller BAL-prov och vid nedslag i andra organ skickas biopsimaterial. Prover skickas för särskild svampodling. Då görs både direktmikroskopi och odling.

Antigen tester

β -glukan

β 1,3- β -D-glukan är en cellväggskomponent som kan förekomma i blod hos patienter med invasiva infektioner orsakade av en rad olika svampartogener 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 betaglukanresultat kan inte utesluta invasiv svampinfektion. Betaglukan kan vara negativ tidigt i infektionsförloppet och vid fortsatt klinisk misstanke skall betaglukananalys 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 aspergillos 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 pga translokation av galaktomannan i mat och enterala näringsprodukter från tarmen ut i blodet.

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-sekvensering) samt specifika PCR-metoder för *Aspergillus* och *Candida*. En ny metod för svamp-PCR (ITS sekvensering) planeras tas i bruk på Klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska under 2026.

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 bronchoskopiprover (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 septiska 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, medan 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 *Mucormyces*, *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 candidaendokardit, även om detta är mycket ovanligt hos neutropena patienter.

C. Fastställande av diagnos

En invasiv jäst- eller mögelsvampinfektion ska misstänkas hos riskpatienter vid fortsatt feber >38 grader efter >5 dagars adekvat behandling med bredspektrumantibiotika.

Riskfaktorer är:

- neutropeni $<0,5 \times 10^9/L$ i 10 dagar under de gångna 3 månaderna
- GvHD med systemisk behandling
- 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 betaglukan kan vara negativ tidigt i förloppet).

Verifierad infektion Positiv odling/direktmikroskopi för mögel i prov från steril lokal
Sannolik infektion 1 värdfaktor + 1 mikrobiologisk faktor + 1 radiologisk faktor
Möjlig infektion 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 fokal intracerebral förändring 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 övervägas vid antibiotikarefraktär feber (*>38 grader under >5 dagar*) utifrån bedömningen av föreliggande riskfaktorer och pågående profylaktisk behandling. Både liposomalt amfotericin B och caspofungin har denna indikation, men caspofungin är numera förstahandsval pga kostnad samt bättre biverkningsprofil. De andra echinocandinerna (micafungin och anidulafungin) betraktas som likvärdiga caspofungin vad gäller klinisk effekt. 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 en echinocandin (caspofungin, micafungin eller anidulafungin). Liposomt 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 echinocandin eller liposomt amfotericin B under hela behandlingstiden. Vorikonazol kan någon gång användas som ett peroralt alternativ i slutet av behandlingen, främst vid *Candida krusei*.

CVK måste alltid avlägsnas vid persisterande eller recidiverande candidemi, vid tecken på lokal infektion eller andra tecken på CVK-relaterad candidemi och om orsakande Candidaart är *C. parapsilosis*. Om möjligt bör detta ingrepp undvikas innan patienten har ordentlig "take" av sina stamceller och så länge risken för blödning är betydande.

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

- Voriconazol är förstahandsmedel
- Liposomt amfotericin B är andrahandsmedel
- Posakonazol och isavukonazol är alternativa förstahandsmedel hos vuxna, men är mindre studerade hos barn och utgör här än så länge andrahandsalternativ
- Echinocandin är salvage treatment vid verifierad aspergillusinfektion

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

Mucorinfektion, verifierad eller misstänkt

- Liposomt amfotericin B ges i hög dosering
- Posakonazol och Isavukonazol 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 allogen stamcellstransplantation.

- Fluconazole: 8 mg/kg x1 är standard om inte ökad risk för aspergillusinfektion föreligger. Ges från start av konditioneringen till 3 månader efter transplantationen eller i enlighet med rekommendationer i behandlingsprotokoll för icke stamcellstransplanterade patienter
- Patienter med ökad risk för aspergillusinfektion som vid steroidbehandlad GvHD eller tidigare mögelfektion: Posaconazol rekommenderas i första hand. Caspofungin rekommenderas som andrahandsalternativ. Även Voriconazol, AmBisome 2 ggr/vecka, och isavuconazol kan övervägas i selekterade fall där andra preparat är olämpliga.
- Undvik azoler förutom fluconazol 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®)

Liposomalt amfotericin B (AmBisome®) 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 liposomalt 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*, *Aspergillus* eller ovanliga mögelfektioner såsom *Mucormycos*. 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.

Om AmBisome ges som profylax används dos 2,5 mg/kg, 2 ggr per vecka. Genombrottsinfektioner förekommer!

Echinocandiner – (caspofungin, micafungin, anidulafungin)

Echinocandiner är en grupp antimykotika som påverkar svamparnas cellväggssyntes, till skillnad mot övriga registrerade svampmedel med effekt på svamparnas cellmembran. Echinocandiner har aktivitet mot *Candida* och *Aspergillus*. Mot *Candida* är effekten fungicid medan den mot *Aspergillus* är fungistatisk. Det föreligger ingen korsresistens med azoler. Echinocandiner har ingen aktivitet mot *Mucor*. Echinocandiner har dålig/ingen penetration till centrala nervsystemet och till ögonen och skall inte användas vid CNS-infektion eller vid infektionsnedslag i ögonen. Vid invasiv infektion orsakad av *Candida parapsilosis* rekommenderas i första hand annan behandling än echinocandiner.

Caspofungin (Cancidas®)

Caspofungin har indikationerna:

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

Det finns en randomiserad studie som visat god effekt av caspofungin som profylax mot invasiva svampinfektioner hos barn som genomgått allogen stamcellstransplantation och rekommenderas numera även för profylaktisk behandling (liksom micafungin).

Caspofungin kan endast ges parenteralt. Doseras intravenöst 70 mg/m² dag 1, därefter 50 mg/m² dagligen (max 70mg x 1). Nyfödda och < 3 mån 25 mg/m²/d. Godkänt för behandling av barn i alla åldrar men erfarenheten begränsad för barn < 1 år. Samma dosering vid profylaktisk behandling men utan laddningsdos

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 har indikationerna:

- Invasiv candidiasis
- Profylaktisk behandling mot Candida-infektion hos patienter som genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation eller patienter som förväntas ha neutropeni 10 dagar eller längre

Behandlingsdosen är 2 mg/kg/dygn men kan dubbleras vid otillräcklig effekt. Profylaxdos är 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 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.

Azol preparat (flukonazol, vorikonazol, posakonazol, isvukonazol, itrakonazol)

Azoler hämmar enzymet 14- α -demetylas (ett cytokrom P450-beroende enzym) som är nödvändigt för omvandlingen av lanosterol till ergosterol, en central komponent i svampens cellmembran. Brist på ergosterol leder till instabilt cellmembran och hämmad tillväxt.

Vorikonazol, posaconazol och isavukonazol har fungicid effekt mot Aspergillus men fungistatisk effekt mot candida. Flukonazol har fungistatisk effekt mot candida men ingen effekt mot mögelsvampar. Pga metaboliseringen via cytokrom P450-systemet är interaktioner vanligt. Risken för interaktioner är högre för itrakonazol och vorikonazol, lite mindre för posakonazol och än mindre för flukonazol.

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 3–8 mg/kg/d beroende på diagnos. 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 för barn <12 år: 9 mg/kg x 2/d om peroralt och laddningsdos 9 mg/kg x 2 i ett dygn med efterföljande 8 mg/kg x 2/dag om det ges intravenöst. Vorikonazol har många kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra läkemedel, t ex 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 hos patienter med behandlingsresistent sjukdom mot amfotericin B eller itraconazol eller med intolerans mot dessa läkemedel.
- Profylaktisk behandling av invasiv svampsjukdom hos patienter som genomgått allogent stamcellstransplantation eller induktionsbehandling av akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Posakonazol finns som enterotablett samt intravenös beredning. Det finns också en oral suspension, men absorptionen är mycket osäker och denna formulering är därför inte godkänd till barn. Det finns däremot en ny beredning ("powder for delayed release oral suspension") som är godkänd av FDA till barn, men ännu (2025) inte tillgänglig i Sverige. Dosering: Enterotabletter å 100 mg om vikt >40 kg: 300 mg x 1. Intravenös beredning till barn ≥2 år: 6 mg/kg x 1 (max 300 mg). Dag 1 ges laddningsdos med samma dosering, men x 2.

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 har rapporterat. Posakonazol behöver ej dosjusteras vid nedsatt njurfunktion. Erfarenheterna vid nedsatt leverfunktion är begränsade.

Posakonazol tolereras bra och biverkningsprofilen påminner om den för flukonazol.

Isavukonazol (Cresemba®)

Isavukonazol är ett azolpreparat med fungicid effekt mot Aspergillus och en del andra mögelsvampar, bl a Mucor. Isavukonazol har fungistatisk effekt mot Candida, men saknar tillräcklig klinisk dokumentation för behandling av Candidainfektioner och har därför inte denna indikation. Isavukonazol är godkänt till barn från 1 års ålder.

Indikationer:

- Behandling av invasiv aspergillusinfektion
- Behandling av mukormykos

Även om stora randomiserade studier saknas så finns det data som stödjer användandet av isavukonazol som profylax mot invasiv svampinfektion hos vuxna patienter med AML och vid alloHSCt efter engraftment och detta kan bli aktuellt om förstahandsalternativ är olämpliga att ge (exv vid interaktioner).

Vikt/åldersbaserad dosering ges enligt FASS eller ePed.

Itraconazol (Sporanox®)

Begränsade kliniska data för barn och biotillgängligheten är oförutsägbar. Används mycket sällan. 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

Lehrnbecher et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:27, 3205-3216.

Lehrnbecher et al. Mold-Active Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients with Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Fungi* 2023.

Pagano et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2025

Groll et al. New and emerging options for management of invasive fungal diseases in paediatric patients. *Mycoses*. 2023

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), Sektionschef

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14),
Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-172

Version: 8.0

Giltig från: 2026-01-27

Giltig till: 2028-01-26