

Profylax mot invasiv svampinfektion för barn med cancer

Nationell rekommendation från Svenska Nätverket för Supportive Care

Utarbetat av Hans Hemmingsson, barnonkologen, Astrid Lindgrens barnsjukhus
Granskat av Svenska Nätverket för Supportive Care

Bakgrund

Risken för invasiv svampinfektion (IFD) hos barn med cancer varierar beroende på underliggande diagnos och behandling. De huvudsakliga riskfaktorerna för IFD hos barn är intensiv cytostatikabehandling med djup och långvarig neutropeni ($ANC \leq 0,5 \times 10^9/L$ i >10 dagar), steroidbehandling och mukosit. Diagnoser och situationer med särskild risk för IFD innefattar AML, högrisk ALL, relaps av ALL, allogen HSCT, förekomst av GvHD och intensivvård. Invasiv svampinfektion medför signifikant morbiditet och mortalitet och barn som har en hög risk bör erhålla profylax, särskilt under perioder med konstaterad eller förväntad långvarig neutropeni.

Vilka barn bör erhålla primärprofylax?

Tillstånd	Subgrupp	Rekommendation	Beakta vid val av profylax	Tidsperiod
AML	AML	Starta profylax vid diagnos		Till återhämtade ANC efter behandlingsavslut eller till HSCT, sen enligt rekommendation för HSCT.
	AML recidiv	Starta profylax vid recidiv		Till HSCT, sen enligt rekommendation för HSCT.
ALL	ALL induktion (alla)	Profylax ska övervägas under induktion	Ta hänsyn till veckovis vinkristin (se interaktioner nedan)	Ställningstagande till avslut vid dag +36.
	ALL HR och ALL Ph+	Starta profylax när konstaterad HR/Ph+	Se ovan	Ges under intensiva faser till återhämtade ANC
	ALL SR/IR (efter induktion)	Rutinmässig profylax rekommenderas inte, individuell bedömning		
	ALL DS	Starta profylax vid diagnos	Se ovan	Ges under intensiva faser till återhämtade ANC
	Infant ALL	Starta profylax vid diagnos	Se ovan	Ges under intensiva faser till återhämtade ANC
	ALL recidiv	Starta profylax vid recidiv	Se ovan	Ges under intensiva faser till återhämtade ANC
NHL	NHL	Rutinmässig profylax rekommenderas inte, individuell bedömning		

Vilka barn bör erhålla sekundärprofylax?

Sekundär profylax rekommenderas för alla barn med cancer som har haft en verifierad invasiv svampinfektion. Val av profylax bestäms av vilken svampinfektion barnet haft och vilken behandling som planeras. Diskussion med infektionsläkare rekommenderas.

Val av profylax

Val av profylax bör baseras på interaktionsrisk, biverkningsprofil, tillgänglighet, ålder, compliance, lokal epidemiologi och lokala miljöfaktorer ex. ombyggnation av sjukhus. Interaktionsrisk är särskilt viktigt att beakta för azoler, var god se nedan.

Läkemedel

Läkemedel	Dos (profylax)	Biverkningar	Övrigt
Flukonazol (Diflucan®)	Barn 1 mån - 18 år: 6 mg/kg x 1, max 400 mg/dos	Azoler har en signifikant risk för interaktioner, se nedan. Risk för förlängd QT-tid.	Bara aktiv mot jästsvamp. Plasmakoncentration behöver vanligen inte monitoreras. Ges med eller utan mat.
Posakonazol (Noxafil®)	Tabletter: Barn ≥40 kg Dag 1: 300 mg x 2 Dag 2 och framåt: 300 mg x 1. Oral suspension: Barn 3-18 år Startdos: 10 mg/kg x 2 (maxdos 400 mg x 2). Alternativt: 6 mg/kg x 3.	Azoler har en signifikant risk för interaktioner, se nedan. Risk för förlängd QT-tid. Risk för leverpåverkan.	Kontroll av plasmakoncentration i form av dalvärde bör övervägas efter cirka 7 dagar. Den orala suspensionen ska tas till måltid. Suspensionen ej utbytbar mot tabletterna, behandling med tabletter ger högre koncentration för samma dos.
Vorikonazol (Vfend®)	Oralt: Barn 2-<12 år samt 12-4 år ≤50 kg 9 mg/kg x 2 (maxdos 350 mg x 2) Barn >15 år och ≥40 kg Dag 1: 400 mg x 2 Dag 2 och framåt: 200 mg x 2 Barn >15 år och <40 kg Dag 1: 200 mg x 2 Dag 2 och framåt: 100 mg x 2 Intravenöst: Dag 1: 9 mg/kg var 12:e h Dag 2 och framåt: 8 mg/kg x 2	Azoler har en signifikant risk för interaktioner, se nedan. Risk för förlängd QT-tid Risk för leverpåverkan Risk för neurotoxicitet Risk för elektrolytrubbningar	Kontroll av plasmakoncentration i form av dalvärde bör övervägas efter cirka 7 dagar. Bör tas mellan måltider, intag med föda ger minskat upptag. Finns som tabletter, oral lösning och för intravenös infusion. Intravenös behandling ger ungefär dubbelt så hög exponering.
Liposomalt amfotericin B (AmBisome®)	2,5-3 mg/kg x 1 ges två gånger/vecka IV.	Hypokalemi är vanligt, ge substitution vb. Hypomagnesemi förekommer. Infusionsrelaterade reaktioner förekommer, förlängd infusionstid och ev premedicinering ges vb. Risk för njurpåverkan Risk för leverpåverkan	Infusion bör ges på minst 1 timme.
Caspofungin (cancidas®)	Barn 1-2 mån: 25 mg/m ² x 1 Barn 3-11 mån: 50 mg/m ² x 1 Barn 1 - 18 år: Laddningsdos dag 1: 70 mg/m ² , max 70 mg. Därefter: 50 mg/m ² x 1, max 70 mg/dos.	Överkänslighetsreaktioner förekommer. Risk för leverpåverkan	

Viktiga interaktioner för azoler

Azoler metaboliseras via cytokrom P450-systemet och interaktioner är vanligt. Risken för interaktioner är högre för itrakonazol och vorikonazol, lite mindre för posakonazol och än mindre för flukonazol. Vid insättning av azoler bör risk för interaktioner alltid beaktas. Nedanstående lista är inte heltäckande.

Läkemedel	Interaktion	Hantering
Vinca-alkaloider (ex. Vinkristin)	Minskad metabolism av vinka-alkaloider vilket leder till ökad exponering och neurotoxicitet.	Vid veckovis vinkristin ska samtliga azoler utom flukonazol undvikas. Pausa azoler utom flukonazol från 72 h innan till 72 h efter vinca-alkaloid.
TKI (ex. Imatinib, dasatinib, mfl)	Minskad metabolism av TKI vilket ger ökad risk för toxicitet.	Samtidig användning av azoler och TKI bör göras med försiktighet, se aktuellt protokoll för aktuell TKI
Venetoclax	Minskad metabolism av venetoclax vilket ger ökad risk för toxicitet.	Samtidig användning av azoler och venetoclax bör göras med försiktighet.
Bortezomib	Minskad metabolism av bortezomib vilket ger ökad risk för toxicitet.	Pausa azoler från 72 h innan till 72 h efter bortezomib.
Sirolimus, Tacrolimus, Cyclosporin	Minskad metabolism vilket ger ökad risk för toxicitet.	Monitorera nivåer.
Busulfan, Thiotepa	Minskad metabolism vilket ger ökad risk för toxicitet.	Undvik posakonazol och vorikonazol (inte flukonazol) i minst 7 dagar innan konditionering.
PPI (ex omeprazol, esomeprazol)	Minskad metabolism av vorikonazol, vilket leder till ökade plasmanivåer. Kan ge minskade nivåer av posakonazol, särskilt vid oral lösning.	Kontrollera plasmanivåer och var observant på tecken till toxicitet
Aprepitant (ex emend)	Minskad metabolism av aprepitant, vilket leder till ökade plasmanivåer.	Samtidig användning av azoler och aprepitant bör göras med försiktighet.
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), Inotuzumab ozogamicin	Ökad risk för förlängd QT-tid, samt levertoxicitet	Samtliga azoler ska pausas 72 timmar innan till 72 timmar efter sista dos av gemtuzumab eller inotuzumab.

Referenser

1. 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.
2. Groll et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation *Lancet Oncol* 2014; 15: e327–40.
3. Lehrnbecher et al. Mold-Active Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients with Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Fungi* 2023.
4. Smitherman AB, Faircloth CB, Deal A, Troy M, Gold SH. Vincristine toxicity with co-administration of fluconazole during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Oct;64(10).PMID: 28333402.