

Profylax och behandling av *Toxoplasma* efter allogen stamcellstransplantation

2016-12-07

Dosering är angiven för normal njurfunktion. Överväga att mäta sulfakoncentration vid behandling, i första hand för att undvika toxicitet.

Allmänt:

Generellt finns det lite data om doser och preparatval till immunsupprimerade annat än vid HIV. Data kommer ofta från fallserier, ofta retrospektivt från ett center. Avseende strategin att följa med PCR istället för att ge profylax finns det mer data i form av en prospektiv kohort studie + några större retrospektiva studier (Martino, Robert-Gangneux). Det saknas även data avseende tidslängd av behandling och sekundärprofylax.

Primär profylax:

Ges till IgG positiva patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation. Reaktiveringar har vanligen skett inom 3 månader hos patienter utan profylax och i princip alltid inom 6 månader. Duration bör därför vara minst 6 månader, längre om pågående immunsuppression, GVHD, eller neutropeni. Övervakning med PCR i blod en gång per vecka istället för profylax har provats i studier men är tveksamt, i den största studien blev 14 av 58 seropositiva patienter som inte fick trimsulfa PCR-positiva, av dessa utvecklade 6 patienter invasiv sjukdom, varav 2 samtidigt som första positiva PCR-provet (Martino).

Förstahandprofylax:

1. **Trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (Bactrim Forte, Eusaprim Forte) 1 x 1 (AII för HIV I USA) (Masur, i likhet med de flesta rekommendationer nedan)**
2. **Trimetoprim/sulfametoxazol 80mg/400 mg (Bactrim, Eusaprim) 1 x 1, alternativt Trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (Bactrim Forte, Eusaprim Forte) 1 tablett 3 ggr/vecka (BII för HIV I USA).**

Det finns en del observationsdata avseende trimsulfa men ingen randomiserad studie. I ovannämnda PCR studie var omslag till PCR-positivitet hos de som fick adekvat trimsulfa profylax (definierat som tablett Bactrim Forte (160mg/800mg), 4-6 ggr/vecka under minst 80 % av tiden) 4 % mot 24 % för de som fick alternativprofylax eller ingen profylax (Martino). Liknande genombrottsiffror finns rapporterade i andra studier men verkar vara betydligt högre om man doserar färre än tre gånger i veckan (Gajurel).

Alternativ:

Klindamycin: 300-450 mg x 3-4 + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 25-75 mg dagligen (SIC) (Tomblyn) + folinsyra (=calciumfolinat) 10-25 mg dagligen.

Anges som första andrahandsalternativet i *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective* (Tomblyn, 2009). Oklart hur mycket data som stöder detta. **OBS: Kräver annan PCP-profylax.**

Alternativ extrapolerade från HIV-patienter med lite eller ingen data efter allogent SCT:

Dapson (Dapsone©, licensläkemedel) 50 mg x 1 alternativt 100 mg 2-3 *ggr/vecka + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 50 mg/v + folinsyra (=calciumfolinat) 25 mg en gång i veckan.

Atovakvon ensamt

Finns det mycket lite data på efter allogent SCT och en del fallrapporter om genombrott. Känns tveksamt som singelprofylax men dosen extrapolerat från HIV bör inte vara under 1500 mg dagligen.

Atovakvon (Wellvone©) 750 mg x 2 + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 25 mg/v + folinsyra (=calciumfolinat) 25 mg en gång i veckan.

Finns föreslaget för HIV, inga data för allogent SCT.

Pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) + sulfadiazin (Sulfadiazin-Heyl©, licensläkemedel) + folinsyra (=calciumfolinat)

Finns gamla data (början av 90-talet) på att Fansidar fungerar, dock fick en del patienter avbryta pga myelosuppression. **OBS: Kräver annan PCP-profylax.**

Behandling:

Enligt en sammanställning från 2015 (Gajurel) finns det endast 386 fall av toxoplasmainfektion rapporterade efter allogent SCT i engelsk litteratur varför behandlingsrekommendationerna kommer från HIV-patienter. Normalt ges behandling i minst 6 veckor men oftast betydligt längre beroende på behandlingssvar (regress röntgenförändringar mm). Följs av sekundär profylax/suppressionsbehandling (se nedan) under lång tid, eventuellt livslångt om fortsatt immunosuppression som kronisk GVHD.

Förstahand:

Kroppsvikt ≤60 kg:

Pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 200 mg x 1 som laddningsdos första dagen och därefter pyrimetamin 50 mg x 1 + sulfadiazin (Sulfadiazin-Heyl©, licensläkemedel) 1000 mg x 4 + folinsyra (=calciumfolinat) 15 mg x 1.

Kroppsvikt >60 kg:

Pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 200 mg x 1 som laddningsdos första dagen och därefter pyrimetamin 75 mg x 1 + sulfadiazin (Sulfadiazin-Heyl©, licensläkemedel) 1500 mg x 4 + folinsyra (Calciumfolinate) 15 mg x 1.

Andrahand:

Klindamycin iv el po 600 mg x 4 + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 200 mg x 1 som laddningsdos första dagen och därefter pyrimetamin 50 mg x 1 om vikt ≤60 kg och 75 mg x 1 om vikt >60 kg + folinsyra (=calciumfolinat) 15 mg x 1

Trimetoprim/sulfametoxazol (Bactrim©, Eusaprim©) i doseringen trimetoprim 5-10 mg/kg x 2 (och därmed sulfametoxazol 25-50 mg/kg 2)

Andra (troligen sämre) alternativ:

Atovakvon (Wellvone©) 1500 mg x 2 + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 200 mg x 1 som laddningsdos första dagen och därefter pyrimetamin 50 mg x 1 om vikt ≤60 kg och 75 mg x 1 om vikt >60 kg + folinsyra (=calciumfolinate) 15 mg x 1.

Atovakvon (Wellvone©) 1500 mg x 2 + sulfadiazin (Sulfadiazin-Heyl©, licensläkemedel) 1000 mg x 4 om ≤60 kg och 1500 mg x 4 om vikt >60 kg.

Azitromycin 1000 mg x 1 (finns publicerade rekommendationer som sträcker sig från 900 mg x 1 till 1500 mg x 1) + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 200 mg x 1 som laddningsdos första dagen och därefter pyrimetamin 50 mg x 1 om vikt ≤60 kg och 75 mg x 1 om vikt >60 kg + folinsyra (=calciumfolinat) 15 mg x 1.

I en studie doserades Azitromycin dagligen enligt ovan med 6 veckor induktion och 24 underhållsbehandling (oklart vad som var skillnaden i induktion och underhållsbehandlingen), men relativt många relaps.

Sekundär profylax/suppressionsbehandling

För patienter med HIV ges sekundär profylax tills ART pågått i minst 6 månader och CD4 >200, för icke-HIV patienter finns mycket lite data. Beror på graden av fortsatt immunuppression, främst kronisk GVHD.

Förstahand:

Pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 25-50 mg x 1 + sulfadiazin (Sulfadiazin-Heyl©, licensläkemedel) 1000 mg x 2-4 + folinsyra (=calciumfolinat) 15 mg x 1.

Alternativ:

Klindamycin 600 mg x 3 (-4) po + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 25 mg x 1 + folinsyra (=calciumfolinat) 15 mg x 1.

Trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (Bactrim Forte©, Eusaprim Forte©) 1 x 2.

Atovakvon (Wellvone©) 750-1500 mg x 2 + pyrimetamin (Daraprim©, licensläkemedel) 25 mg x 1 + folinsyra (=calciumfolinat) 15 mg x 1.

Atovakvon (Wellvone©) 750-1500 mg x 2 + sulfadiazin (Sulfadiazin-Heyl©, licensläkemedel) 1000 mg x 2-4.

Referenser:

1-8

1. Martino R, Bretagne S, Einsele H, et al. Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40:67-78.
2. Robert-Gangneux F, Sterkers Y, Yera H, et al. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol*. 2015;53:1677-1684.
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-1238.
4. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1308-1311.
5. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med*. 2016.
6. Mendorf A, Klyuchnikov E, Langebrake C, et al. Atovaquone for Prophylaxis of Toxoplasmosis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Acta Haematol*. 2015;134:146-154.
7. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:1089-1101.
8. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:283-292.