

Baggrundsnotat for systemisk antimykotisk behandling

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med systemisk mykose Lægemiddelkomitéer Sygehusapotekere	
Udarbejdet af	RADS Fagudvalg for Systemisk Antimykotisk Behandling	
Godkendt af RADS	1. oktober 2013	Version: 1.1 Dokument nr.: 140616 Dato: Oktober 2013

I tilknytning til dette baggrundsnotat er udarbejdet en behandlingsvejledning.

Målgruppen for systemisk antimykotisk behandling er patienter behandlet på hospital i risiko for, under mistanke om, eller havende dokumenteret svampeinfektion. Behandlingen af patienterne er vurderet generelt med fokus på gær- og skimmelsvampe, samt delt ind i følgende identificerede risikogrupper:

1. Immunsupprimerede hæmatologiske patienter
2. Kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensiv terapiafdeling
3. Organtransplanterede patienter
4. Børn

Lægemidler

Til dato er der registreret omkring 30 antimykotiske lægemidler mod systemiske svampeinfektioner, fordelt i 4 hovedgrupper af lægemidler med forskelligt angrebepunkt:

J02AC triazol derivater

J02AC01 fluconazol
J02AC02 itraconazol
J02AC03 voriconazol
J02AC04 posaconazol

J02AX echinocandiner

J02AX04 caspofungin
J02AX05 micafungin
J02AX06 anidulafungin

J02AA polyener

J02AA01 amphotericin B

J02AX nucleotidanaloger

J02AX01 flucytosin

Disse lægemidler er beskrevet i bilag 1.

Principper og definitioner på antimykotisk terapi

De enkelte lægemidler er anført herunder i den anbefalede dosering for hver indikation samt behandlingsvalg (1. valg, 2. valg etc.). Evidens for eventuel ligestilling imellem lægemidlerne er vurderet med hensyn til effekt og risici, inkl. bivirkninger, interaktioner og risiko for udvikling af resistens.

I vejledningen vedrørende behandling (profylakse/empirisk/præemptiv/målrettet) er evidensen vægtet fra klinisk kontrollerede studier, bivirkninger, indikation til børn, interaktioner, behov for monitorering samt elimination.

De systemiske svampeinfektioner inddeles i fire behandlingsscenarier, hvis rækkefølge ikke nødvendigvis afspejler en patofysiologisk udvikling, karakteriseret ved følgende:

Profylaktisk behandling: Behandling uden kliniske eller parakliniske tegn på infektion. Anvendes f. eks. ved særlige risikofaktorer eller kombinationer af risikofaktorer.

Empirisk behandling: Behandling på grundlag af kliniske og parakliniske tegn på infektion, hvor agens/fokus ikke er kendt.

Præemptiv behandling: Behandling af patient, hvor kombinationen af risikofaktorer, parakliniske fund (f.eks. CT-scanninger) og surrogatmarkører giver mistanke om svampeinfektion, uden at kriterierne for dokumenteret infektion er opfyldt. Eksempler på surrogatmarkører er:

- Positive koloniseringsfund
- Positiv galactomannan
- Positiv mannan Ag
- Positiv mannan antistof
- Positiv β -1,3 D-glucan

Målrettet behandling: Behandling på grundlag af dokumenteret infektion, og optimalt resultatet af artsidentifikation og resistensundersøgelse.

En initial behandling kan med fordel ordineres for få dage, for senere at stoppes eller ændres til specifik smalspektret behandling. De bedste behandlingsresultater ved invasive svampeinfektioner forudsætter tidligt indsat korrekt behandling.

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

I valget af systemisk antimykotisk behandling lægges størst vægt på effekten, da systemiske mykoser er forbundet med stor dødelighed, derefter vægtes bivirkninger og interaktioner med andre lægemidler. Det vurderes, at der ikke er patientsikkerhedsmæssige grunde til at ændre i disse anbefalede vejledninger.

DIAGNOSTIK OG MONITORERING

DIAGNOSTIK

Gærsvampeinfektion

Ved mistanke om invasiv gærsvampe infektion skal der foretages bloddyrkning før anti-mykotisk behandling indledes. Hvis BactAlert-systemet (Merieux, Frankrig) anvendes, skal der tages min. 30 ml blod til fordeling i min. 3 flasker. Hvis BacTech-systemet (Becton-Dickinson, USA) anvendes, skal samme mængde blod anvendes, men der skal inkluderes en speciel flaske til svampedyrkning (1-4). Ved mistanke om invasiv infektion i væv som normalt er sterilt, skal der om muligt tages biopsi eller lignende, til mikroskopidyrkning og resistens undersøgelse samt histopatologisk undersøgelse.

Skimmelsvampeinfektion

Skimmelsvampe er allestedsnærværende, hvilket kan give anledning til kontaminering af prøver eller tests, medmindre generelle regler for at mindske risiko for luftbåren forurening iagttages.

Ved mistanke om skimmelsvampeinfektion med pulmonalt fokus, bør der foretages BAL (bronchio-alveolær lavage), om muligt suppleret med transthorakal nålebiopsi eller thoracoskopisk biopsi, direkte mikroskopi af sekreter/væv (karakteristiske hyphae), dyrkning specielt for svampe og BAL-galactomannan.

De tre vigtigste sygdomsmanifestationer udgøres af (5-11):

- 1) Invasiv aspergillose (IA)
- 2) Kronisk aspergillose og aspergillom
- 3) Allergisk aspergillose

Invasiv aspergillose giver betydelige diagnostiske problemer og man har i en international konsensus gruppe (EORTC) foreslået kriterier for henholdsvis verificeret/sikker (proven), sandsynlig (probable) og mulig (possible) invasiv svampesygdom (5).

Disse kategorier er baseret på 3 kriterier: Værtsfaktorer, kliniske manifestationer og mykologisk evidens. Om end EORTC kriterierne primært blev indført til anvendelse i kliniske og epidemiologiske studier, er kriterierne klinisk nyttige og anvendelige.

EORTC- kriterier:

Verificeret: Sikker påvisning i normalt sterilt væv, dvs minimum én af følgende:

- Histopatologisk påvisning i normalt sterilt væv af hyfer eller gær-lignende former med associeret vævsskade
- Påvisning i normalt sterilt væv, eksklusivt BAL væske, sinus aspirat eller urin.
- Bloddyrkning med svamp, der er foreneligt med reel infektion.

Sandsynlig: Værtsfaktor + klinisk kriterium + mykologisk kriterium

Mulig: Værtsfaktor + klinisk kriterium, men uden mykologisk kriterium er opfyldt

Nedenstående tabel viser de 3 kriterier.

Værtsfaktor kriterier	Kliniske kriterier	Mykologiske kriterier
<ul style="list-style-type: none"> Nylig neutropeni (neutrocytter <0.5 i over 10 dage) tidsmæssigt relateret til svampeinfektionen Allogen stamcelle transplantation Langtids steroidbehandling, sv.til gennemsnitligt 0,3 mg/kg/dag prednison i over 3 uger Behandling med andre T celle immunsuppressiva som f.eks cyclosporin, TNF-alfa hæmmer, alemtuzumab igennem de seneste 90 dage Kongenit alvorlig immundefekt (f.eks Chronic Granulomatose Disease (CGD) eller Severe Combined Immunine Difficiency (SCID) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Nedre luftvejsinfektion med svampesygdom</u> Mindst 1 af følgende 3 CT-fund: <ul style="list-style-type: none"> Tæt, veldefineret læsion(er) med eller uden halo-tegn Halv-måne tegn Kavitet <u>Tracheobronchitis</u> Ved bronchoscope fund af tracheobronchial ulceration, noduli, pseudomembran, plaque eller eschar <u>Sinonasal infection</u> Røntgen påvist sinuit og mindst 1 af tre følgende fund: <ul style="list-style-type: none"> Akut lokaliseret smerte Nasal sår med sort eschar Knoglegennemvækst fra sinus <u>CNS infection</u> Mindst 1 af følgende 2 fund ved CT/MR: <ul style="list-style-type: none"> Fokale læsioner Meningeal opladning <u>Dissemineret candidiasis</u> Mindst 1 af følgende 2 tegn påvist inden for 2 uger efter påvisning af candidæmi: <ul style="list-style-type: none"> Små abscesser (bull's-eye lesions) i lever eller milt Progressive retinale eksudater ved optalmoskopi 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Direkte test (cytologi, mikroskopi eller dyrkning):</u> Skimmelsvamp i sputum, BAL væske eller sinus aspirat, med 1 af følgende: <ul style="list-style-type: none"> Tilstedeværelse af svampe-materiale foreneligt med skimmel-svamp Dyrkning af skimmelsvamp (f.eks. <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i>, eller <i>Scedosporium species</i>) <u>Indirekte tests (detektion af antigen eller celle-vægs bestanddele)</u> <ul style="list-style-type: none"> Aspergillose: Galactomannan antigen i plasma, serum, BAL væske eller CSF Ved invasiv svampe infektion (undtagen kryptococcose og zygomycose): β-1,3 D-glucan påvist i serum

Kronisk aspergillose og aspergillomer er sjældne infektioner som oftest ses blandt patienter med kroniske lungesygdomme. De fleste patienter vil have IgG antistoffer mod *Aspergillus fumigatus*.

Allergisk aspergillose (i lungerne også kaldet allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) opstår som følge af overfølsomhed for *Aspergillus* antigener, hyppigst *A. fumigatus*. De fleste tilfælde optræder blandt patienter med astma eller cystisk fibrose. Reaktionen er associeret med et antigen-specifikt TH-2 lymfocyt immunrespons (høj IL-4 og IL-5 sekretion), med efterfølgende faldende lungefunktion, lungeinfiltrater, bronkiektasier og fokal peribronkial fibrose.

Typisk er total IgE forhøjet ledsaget af forhøjede IgG og IgE antistoffer mod *A. fumigatus*.

Mikroskopisk undersøgelse

Histopatologisk undersøgelse af væv med anvendelse af speciel farvning for svampe (PAS og sølvfarvning) kan give en formodning om karakteren af svampeinfektion i den kyndige histopatologs hænder ud fra vurdering af morfologi af svampeelementer (pseudohyfer, ægte hyfer, dichoton eller retvinklet forgrening, knopskydning og septate versus aseptate hyfer). I visse tilfælde kan *in situ* hybridisering tilvejebringe genus eller endda species identifikation

(12-14). Analysesensitivitet ved konventionel mikroskopi kan forøges markant ved anvendelse af blankophor og flouescens mikroskopi (2-4).

Resistensbestemmelse

Dyrkning og resistens undersøgelser bør, om muligt, altid foretages (2-5,15-18). Erhvervet resistens er forholdsvis usædvanlig hos gærsvampe (specielt *C. albicans*), hvorfor species identifikation vil give en god rettesnor for hensigtsmæssigt behandlingsvalg (19). For skimmelsvampeinfektioner forholder det sig anderledes, idet det er vanskeligere at opnå korrekt species identifikation af skimmelsvampe. Der er desuden i de seneste år set en stigende azol resistens hos både miljø og kliniske *Aspergillus fumigatus* isolater, formentligt som en konsekvens af azol pesticid forbrug i landbruget (20,21).

Røntgenfund

CT scanning er konventionel røntgenundersøgelse langt overlegen ved pulmonal aspergillose. Hos den neutropene patient er de typiske fund ved invasiv aspergillose halotegn i den tidlige fase efterfulgt af halvmåne tegn (22-24). Fundene er imidlertid mindre karakteristiske ved infektion hos den ikke neutropene patient. Hvis mistænkt fokus er CNS (centralnervesystemet), sinus el. lign, anbefales CT eller MR scanning af kranie og CNS.

Surrogatmarkører for svampeinfektion

Galactomannan

Aspergillus galactomannan antigen detektion i blod anbefales i visse videnskabelige studier som screeningsundersøgelse hos neutropene patienter i risiko for invasiv aspergillose (15-18). Sensitiviteten falder hos patienter i svampemiddelprofylakse (25). Der har tidligere været påvist falsk positive resultater betinget af galactomannan indhold i tazobactam, dette synes dog at være aftaget og ikke at udgøre et problem, såfremt prøvetagning sker inden indgift af tazobactam (26-28). Krydsreaktion kan ses hos spædbørn koloniseret med *Bifidobacterium* arter (29-30).

Galactomannan detektion i BAL væske har højere sensitivitet end i blod hos ikke neutropene patienter og hos patienter i svampemiddelbehandling sammenlignet med galactomannan undersøgelse i blod (31-33).

Candida mannan antigen og antimannan antistof

Candida mannan antigen og antimannan antistof detektion i blod er relativt følsomme markører for invasiv candidiasis; hos voksne bør begge markører undersøges, mens mannan antigen alene er tilstrækkeligt hos neonatale børn med mulig candidæmi (34-38).

Aspergillus antistoffer

Aspergillus antistof undersøgelse er et diagnostisk hjælpemiddel hos ikke neutropene patienter med kronisk *Aspergillus* infektion (39).

Aspergillus antistoffer har især værdi ved mistanke om allergisk aspergillose.

β-1,3 D-glucan

Antigen analyse, der dokumenterer såvel gær- som skimmelsvampe med undtagelse af kryptokokker og zygomyceter (Aktuelt udbydes denne ikke i Danmark).

Monitorering af behandling ved terapeutisk koncentrationsmåling (TDM)

Biotilgængeligheden for azol svampemidlerne (med undtagelse af fluconazol) og flucytosin er ofte variabel på grund af varierende optagelse, metabolisme eller udskillelse, hvilket kan føre til insufficient behandling eller toksicitet (40-48). Terapeutisk koncentrationsmåling er derfor et nødvendigt "monitoreringsværktøj" for disse midler.

Variation i biotilgængelighed skyldes især for itraconazol og posaconazol, den varierende gastrointestinale optagelse (40-42), for voriconazol den uforudsigelige metabolisme (43-44), og ved flucytosin variabel renal elimination (48). For disse stoffer er der påvist sammenhæng mellem koncentrationen i serum og både effekt og toxicitet, for børn og voksne (43,45-46). Steady state ved peroral behandling med azoler opnås i reglen først efter 4-5 dages behandling.

Azolerne har interaktion med en lang række andre lægemidler, hvorfor ændring i co-medicinering, anvendt dosis og den gastrointestinale optagelse vil have indflydelse på serum koncentrationen.

Serumkoncentrationen bør ved målrettet behandling monitoreres 1-2 gange ugentligt, indtil relevant niveau og steady state er nået, samt ved ændring af forhold, der kan have indflydelse på serum niveauet. Herefter kan serum-koncentrationen undersøges regelmæssigt (40-47).

Ved profylaktisk behandling er behovet for TDM omdiskuteret.

Anbefalede serum-koncentrationer ved steady state:

	Profylakse	Målrettet behandling
voriconazol (dalværdi)	Erfaring savnes	1-6 µg/ml
posaconazol (dalværdi)	≥0,7 µg/ml	≥1,0 µg/ml
itraconazol (dalværdi)	≥0,5 µg/ml	≥1,0 µg/ml
flucytosin (dalværdi)	Ej relevant	≥20-40 µg/ml
flucytosin (peakværdi)	Ej relevant	≥60-80 µg/ml

Efterlevelssmål

Sikre at de afdelinger, hvor der er størst behov for at anvende antimykotika, er informerede om RADS behandlingsvejledningen. Fagudvalget har følgende forslag til opfølgning på implementering af behandlingsvejledning, herunder rekommandationerne:

Når behandlingsvejledningen er implementeret, kan man via de elektroniske medicineringssystemer eller på lignende vis, identificere enkelt patienter, der har modtaget den overvågede behandling med antimykotika, for derefter at evaluere om RADS rekommandationerne er blevet fulgt.

Fagudvalget vil pointere, at det vigtigste er om indikationer for behandling var til stede (herunder mulig diagnostik), men også om behandlingen er i overensstemmelse med rekommandationerne, såvel på valget af præparat, dosis og behandlingsperiode som på eventuel monitorering. Hvis det ikke er muligt at identificere patienterne via de elektroniske medicineringsmoduler, kan patienterne identificeres via diagnosekoder eller journalaudits i de relevante afdelinger.

Ved første evaluering anbefales at udtage journaler på en substantiel part af de behandlede patienter, fx alle aktuelle patienter indenfor et kvartal, for senere, afhængig af disse fund og efter eventuelt opfølgende undervisning, jævnlige at udføre stikprøveundersøgelser. Evalueringen bør optimalt foretages af relevant sundhedspersonale fra anden afdeling for at sikre objektivitet.

Fagudvalget foreslår følgende 3 kliniske områder til monitorering for implementeringen. Disse omfatter patientgrupper for hvem antimykotisk behandling har stor klinisk konsekvens og hos hvem en væsentlig del af forbruget i Danmark ligger:

1. Intensiv terapi afdeling:
Anvendelse af echinocandiner på mistænkte og dokumenterede gærinfektioner.
2. Hæmatologisk afdeling:
Profylakse og målrettet behandling af skimmelsvampeinfektioner hos stamcelletransplanterede patienter
3. Hæmatologisk afdeling:
Anvendelse af antimykotika i relation til neutropen feber

Referencer

1. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, K Fursted, HK Johansen, Kjældgaard P, JD Knudsen, Kristensen L, Møller J, Rosenvinge FS, Røder B, HC Schønheyder, Thomsen MK, Truberg L. National surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2009. *Journal of Clinical Microbiology* 2011;49:325-334.
2. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, Bialek R, Freund D. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45:e101-e104.
3. Andreas S, Heindl S, Watzky C, Moller K, Ruchel R. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. *Eur Respir J* 2000;15:407-411
4. Arendrup MC, Chryssanthou E, Gaustad P, Koskela M, Sandven P, Fernandez V. Diagnostics of fungal infections in the Nordic countries: we still need to improve! *Scand J Infect Dis* 2007;39:337-343.
5. De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008 46:1813-1821.
6. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011;20:156-174.
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.

8. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297.
9. Felton TW, Baxter C, Moore CB, Roberts SA, Hope WW, Denning DW. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010;51:1383-1391.
10. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360.
11. Skov M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Epidemiological, diagnostic and immunological aspects. 2001. Ph.D. Københavns Universitet.
12. Jensen HE, Salonen J, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. *J Pathol* 1997;181:100-105.
13. Jensen HE, Halbaek B, Lind P, Krogh HV, Frandsen PL. Development of murine monoclonal antibodies for the immunohistochemical diagnosis of systemic bovine aspergillosis. *J Vet Diagn Invest* 1996;8:68-75.
14. Jensen HE, Schonheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *APMIS* 1996;104:241-258.
15. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Van Eldere J, Verbist L, Boogaerts M. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223-3228.
16. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-1250.
17. Maertens J, Van EJ, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-1306.
18. Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, Ngai A, Ryan D, Layton M, Taylor A, Sable C, Kartsonis N. Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis* 2005;41:e9-14.
19. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
20. Mortensen KL, Mellado E, Lass-Flörl C, Rodriguez-Tudela JL, Johansen HK, Arendrup MC. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4545-4549.
21. Snelders E, Melchers WJ, Verweij PE. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a new challenge in the management of invasive aspergillosis? *Future Microbiol* 2011;6:335-347.

22. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillaud G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-259.
23. Caillot D, Latrabe V, Thiebaut A, Herbrecht R, De BS, Pigneux A, Monchecourt F, Mahi L, Alfandari S, Couaillier JF. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: An useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;74:e172-e175.
24. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44:373-379.
25. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40:1762-1769.
26. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, Rousselot P, Raffoux E, Menotti J, Derouin F, Ribaud P, Sulahian A. Occurrence and Kinetics of False-Positive Aspergillus Galactomannan Test Results following Treatment with β -Lactam Antibiotics in Patients with Hematological Disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44:389-394.
27. Orlopp K, von Lilienfeld-Toal M, Marklein G, Reiffert SM, Welter A, Hahn-Ast C, Purr I, Gorschlüter M, Molitor E, Glasmacher A. False positivity of the Aspergillus galactomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical problem? *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1109-1112.
28. Penack O, Rempf P, Graf B, Thiel E, Blau IW. False-positive Aspergillus antigen testing due to application of piperacillin/tazobactam--is it still an issue? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:117-120.
29. Mennink-Kersten MASH, Ruegebrink D, Klont RR, Warris A, Gavini F, Op den Camp HJM, Verweij PE. Bifidobacterial Lipoglycan as a New Cause for False-Positive Platelia Aspergillus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Reactivity. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43:3925-3931
30. Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia Aspergillus sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998;41:373-377.
31. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeke E, Van Wijngaerden E. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34.
32. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, Lacroix C, Chevret S, Raffoux E, Arnulf B, Socié G, Ribaud P, Tazi A. Contribution of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2010;137:410-415.
33. Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, Cline C, Jantz MA, Kulkarni V, Wheat LJ, Wingard JR. Galactomannan Testing in Bronchoalveolar Lavage Fluid Facilitates the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;7:1043-1050.
34. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference On Infections In Leukemia Group. Mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14:R222.

35. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, Poulain D. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002;51:433-442.
36. Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. Experience with the Platelia *Candida* ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:391-393.
37. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1,3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007;7:103.
38. Rao DS, Ghosh A, Singhi S, Chakrabarti A. Mannan antigen detection in the diagnosis of patients with invasive candidiasis. *Indian J Med Res* 2002;116:13-20.
39. Schonheyder H, Andersen P, Petersen JC. Rapid immunoelectrophoretic assay for detection of serum antibodies to *Aspergillus fumigatus* catalase in patients with pulmonary aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4:299-303.
40. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:958-966.
41. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole Plasma Concentrations in Juvenile Patients with Invasive Fungal Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007;51:812-818.
42. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24-34.
43. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes D. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1570-1572.
44. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, Zembower T, Mehta J. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:509-513.
45. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2-12.
46. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
47. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010 Jan 1;50(1):27-36.
48. Pasqualotto AC, Howard S, Moore CB, Denning DW. Flucytosine (5-FC) levels: 15-years experience from the united Kingdom. 46th ICAAC. San Francisco, CA, 2006. Abstract

Kommentarer til lægemidlerne

Echinocandiner

Echinocandinerne er særdeles aktive over for følgende *Candida* arter: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* og *C. krusei* (1-5). Erhvervet resistens er foreløbigt sjælden i DK (ca. 0,5 % af danske bloddyrknings-isolater(5)), men ses hyppigere og i stigning i USA [Perlin D og Pfaller M personlig kommunikation 2011, Maiken Cavling Arendrup]. Echinocandinerne er mindre effektive mod *C. parapsilosis*, hvor også gennembrudsinfektioner er set under behandling. Desuden er echinocandinerne mindre effektive over for den sjældnere forekommende *Candida guilliermondii* art.

Der er ikke enslydende registrerede indikationer for de tre echinocandiner (6,7,8). I Europa har caspofungin, som har været længst på markedet, den bredeste vifte af indikationer inklusiv empirisk behandling af formodet *Candida* eller *Aspergillus* infektion, behandling af påvist invasiv *Candida* infektion og behandlingsrefraktær invasiv *Aspergillus* infektion, dog kun til børn over 12 måneder. Anidulafungin er registreret til behandling af invasiv candidiasis hos voksne non-neutropene patienter. Micafungins indikationer er behandling af invasiv candidiasis og profylakse mod *Candida* infektion hos patienter, der gennemgår allogent hæmatopoetisk stamcelletransplantation, eller patienter, der forventes at få neutropeni i 10 dage eller længere, uanset alder, samt til behandling af candidiasis i øsofagus hos patienter (>16 år), hvor intravenøs behandling er passende. Der ses ikke lignende begrænsninger i behandlingen af forskellige patientgrupper i de aktuelle amerikanske produktresuméer (9-11).

EMA angiver en restriktion på micafungin der begrundes i toxicitetsforsøg i rotter, hvor der er set udvikling af levertumor efter længerevarende behandling. Forekomsten af levertumorer i mennesker associeret til micafunginbehandling overvåges af myndighederne i Europa og USA, og indtil videre synes denne sammenhæng ikke at være verificeret. RADS fagudvalget for systemisk antimykotika er forpligtet af denne advarsel på bivirkninger og må derfor anbefale de andre echinocandiner frem for micafungin.

I de Europæiske guidelines gives alle echinocandiner højeste ranking (A1) til behandling af invasive *Candida* infektioner.

Lipidassocierede polyen antimykotika

To præparater inden for de lipidassocierede polyen antimykotika, dvs AmBisome og Abelcet, kan formentlig ligestilles mht effekt mod gær- og skimmelsvampeinfektioner. Amphotericin B midlerne er de antimykotika med det bredeste antimykotiske spektrum. De to præparater er ikke dosis ækvivalente, AmBisome gives almindeligvis i 3 mg/kg, men Abelcet i 5 mg/kg, og giver forskellig grad af nyrepåvirkning.

Der ses signifikant færre patienter med nyrepåvirkninger efter AmBisome end efter Abelcet behandling. Patienter, for hvem en også mindre nyrepåvirkning kan have store konsekvenser, kan ikke anbefales behandlet med Abelcet. Udvalget finder, at konventionel amphotericin B er obsolet til behandlingen af systemiske mykoser pga en særdeles høj forekomst af nyrepåvirkninger (bilag 1) (3,12-14).

Det er vist i dyreforsøg, at Abelcet opkoncentreres i lungevæv, dette kunne være en fordel ved lungeinfektioner hos patienter med velfungerende, ikke truet, nyrefunktion (15). AmBisome penetrerer bedre blodhjernebarrieren og er derfor det foretrukne polyen ved CNS infektion (16).

Azoler

Fluconazol har alene virkning over for gærsvampe, mens itraconazol, voriconazol og posaconazol kan anvendes til både gærsvampeinfektioner og til profylakse, samt behandling af skimmelsvampeinfektioner, hvor skimmelsvampen er følsom for præparatet. De farmakologiske egenskaber af de tre azoler er forskellige, - absorption af itraconazol og posaconazol er særdeles personafhængigt, mens voriconazol metabolismen er afhængig af patientens genetik, leverenzym aktivitet og co-medicinering. Både itraconazol, posaconazol og voriconazol har talrige interaktioner med andre lægemidler, se bilag 1. Derfor anbefales monitorering med henblik på opnåelse af terapeutiske niveauer med serum-koncentrationsmålinger, se tidligere afsnit.

Itraconazol er individuelt registreret i de enkelte europæiske lande og er ikke registreret til behandling af aspergillose i Danmark, i modsætning til eksempelvis i UK. Voriconazol er registreret til behandling af invasiv *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* og *Scedosporium* infektion, men ikke til forebyggende behandling. Posaconazol er registreret til forebyggende behandling mod invasiv svampeinfektion hos hæmatologiske patienter, samt til behandlingsrefraktær aspergillose, fusariose, chromoblastomycose, mycetom og coccidioidomycose, og intolerance samt primær behandling af oropharyngeal candidiasis hvor respons på lokalbehandling forventes at være ringe.

Studier over posaconazol og voriconazol effektivitet ved henholdsvis profylakse og behandling af skimmelsvampeinfektioner hos immunosupprimerede hæmatologiske patienter, tyder på, at posaconazol kan være bedst til generel svampeprofylakse og voriconazol bedst til behandling af *Aspergillus* infektioner (17-21).

Flucytosin

Flucytosin kan ikke anvendes som monoterapi pga hurtig resistensudvikling, og anbefales udelukkende som del af kombinationsbehandling af specielle infektioner såsom *Candida* endocarditis og *Kryptokok* meningitis.

Referencer

1. Howard SJ, Livermore J, Sharp A, Goodwin J, Gregson L, Alastruey-Izquierdo A, Perlin DS, Warn PA, Hope WW. Pharmacodynamics of Echinocandins against *Candida glabrata*: Requirement for Dosage Escalation To Achieve Maximal Antifungal Activity in Neutropenic Hosts. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(10):4880-4887.
2. Chen S C, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections: A Comparison. *Drugs* 2011;71:11-41.
3. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* 2011;86:805-817.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, Motyl M, Perling PS, and the CLSI Subcommittee for Antifungal Testing. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: Integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Resistance Updates* 2011;14:164-176.
5. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Møller J, Nielsen L, Rosenvinge FS, Røder B, Schønheyder HC, Thomsen MK, Truberg K. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011;49:325-334.
6. DK produktresume caspofungin.
[http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR -
Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf)

7. DK produktresumé anidulafungin
[http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR -
Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf)
8. DK produktresumé micafungin
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf)
9. USA produktresumé caspofungin, drugs@FDA
10. USA produktresumé anidulafungin drugs@FDA
11. USA produktresumé micafungin drugs@FDA
12. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(suppl 1):37-41
13. Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, Barnes RA, Wu W, Gerlach BA, Krobot KJ, Gerth WC; Longitudinal Evaluation of Antifungal Drugs (LEAD I) Investigators. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. *Clin Infect Dis* 2006;43:29-38
14. Patel GP, Crank CW, Leikin JB. An Evaluation of Hepatotoxicity and Nephrotoxicity of Liposomal Amphotericin B (L-AMB). *J Med. Toxicol* 2011;7:12-15.
15. Lewis RE, Albert ND, Liao G, Hou J, Prince RA, Kontoyiannis DP. Comparative pharmacodynamics of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B in a murine model of pulmonary mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1298-1304.
16. Kethireddy S, Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007 Aug;3(4):573-81. Review.
17. Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies are: are we there yet? *BJH* 2011; 153: 681-97.
18. WWW.NCCN.org: Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2. 2011.
19. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011 May;46(5):709-18.
20. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. 7):1-77.
21. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60.

Antimykotisk behandling af patienter generelt

Gærsvampeinfektioner (1-6)

Candidæmi og invasiv candidiasis, almen påvirket patient, ukendt resistens

(undtagen CNS-candidiasis):

1. valg initialt: et echinocandin iv (se nedenstående tabel)
2. valg initialt: AmBisome 3 mg/kg x 1, iv dgl

Det er af stor betydning for overlevelsen af kritisk syge patienter, at behandlingen er dækkende og formentlig også fungicid, og at denne startes så hurtigt som muligt.

Såfremt gær-isolatet er følsomt for fluconazol kan behandlingen efter 1-3 dage ofte ændres til fluconazol.

Candidæmi og invasiv candidiasis, almen u-påvirket patient, uden forudgående fluconazol behandling, og ukendt resistens (undtagen CNS-candidiasis):

1. valg initialt: fluconazol 800 mg x 1 iv, første døgn, herefter 400 mg x 1 iv
2. valg initialt: et echinocandin (se nedenstående tabel), eller AmBisome 3 mg/kg dgl

Candidæmi og invasiv candidiasis, fluconazol-følsom:

1. valg: fluconazol 400 mg x 1, po/iv.
2. valg: et echinocandin iv, eller AmBisome 3 mg/kg x 1, iv dgl.

Udgangspunktet for candidæmi er ofte kateter eller anden fremmedlegeme infektion. Sanering af fokus ved fjernelse/udskiftning af potentielt kontaminerede katetre og/eller andre fremmedlegemer er afgørende for behandlingssucces.

Det anbefales som angivet i de nyeste Europæiske guidelines, at patienter med gærsepsis undersøges for endocarditis ved ekkokardiografi (17).

Okular involvering ses hyppigt ved reel invasiv candidæmi. Undersøgelse af retina ved øjenlæge kan anbefales initialt og cirka 2 uger efter diagnose, samt ved mistanke om påvirket syn.

Behandlingsvarigheden af candidæmi og invasiv candidiasis er 2 uger efter sidste positive dyrkning, forudsat at der er resolution af symptomer.

	1. dosis	Efterfølgende døgn dosis	Efterfølgende dosis hvis patienten vejer mere end 80 kg
Caspofungin	70 mg x 1	50 mg x 1	70 mg x1
Anidulafungin	200 mg x 1	100 mg x 1	100 mg x1
Micafungin*	100 mg x 1	100 mg x 1	100 mg x1

* RADS fagudvalget for systemisk antimykotika er forpligtet af EMA's advarsel på bivirkninger og må derfor anbefale de andre echinocandiner frem for micafungin.

CNS infektioner forårsaget af gærsvampe

Kryptokok-meningitis:

AmBisome 3-5 mg/kg x 1, iv, i kombination med flucytosin 25 mg/kg x 4 dgl, i minimum 2-4 uger, ofte fortsættes behandling indtil cerebrospinalvæsken er dyrkningsnegativ for kryptokokker. Herefter, dog afhængig af resistens, skift til fluconazol behandling (initialt i ca. 800 mg dgl, senere lavere dosis).

Candida-CNS infektion:

AmBisome 3-5 mg/kg x 1, iv i minimum i 2 uger, ofte længere, evt. senere skift til højdosis fluconazol eller behandling med voriconazol.

Skimmelsvampe infektioner (7-12)

Invasiv aspergillose

1. valg: voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv første dag, derefter 4 mg/kg.
Ved kritisk sygdom foretrækkes i reglen intravenøs voriconazol behandling, indtil patienten er stabil, herefter peroral behandling.

2. valg: AmBisome 3 mg/kg x1, iv dgl.

Zygomycosis og Fusariosis

1. valg: AmBisome 3 mg/kg dgl
2. valg afhænger af species identifikation og resistens undersøgelsen

Aspergillom:

Den vigtigste behandling er kirurgisk, som dog kan suppleres med itraconazol 200 mg x 2 po eller voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv første døgn, derefter 4 mg/kg x 2 po/iv

Allergisk aspergillose

Steroidbehandling med adjuverende itraconazol 200 mg x 2, po, posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, eller voriconazol 4 mg/kg x 2, po/iv.
Antimykotisk behandling er vist at reducere steroid-behovet.

Anbefalede profylaktiske regimer

Abdominal kirurgisk komplicerede tilstande (13-16)

1. Ved perforation af abdominalt hulorgan:
fluconazol 400 mg x 1 dgl, som supplement til antibakteriel profylakse.
2. Ved abdominale re-operationer:
fluconazol 400 mg x 1 dgl som supplement til antibakteriel profylakse

Fluconazol behandling opretholdes i samme periode, hvor der gives profylaktisk eller præemptiv antibakteriel terapi.

Profylaktisk antibakteriel og antimykotisk behandling anbefales i minimum 3 dage ved fækal peritonitis.

Nekrotiserende pancreatitis

Fluconazol 400 mg x 1 dgl iv/po som supplement når antibakteriel profylakse/præemptiv behandling iværksættes.

Referencer

1. EFISG 2011, guideline endnu ikke publiceret.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):503-535.
3. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. Drugs 2008;68:1941-1962.
4. Garey KW, Rege M, Pai MP, Ming DE, Suda KJ, Turpin RS, and Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006;43:25-31.
5. Morrell M, Frase VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agent Chemother 2005;49:3640-3645.
6. García-Agudo R, García-Martos P. Clinical and microbiological aspects of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. Nefrologia 2009;29:506-517.
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):327-360.
8. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev 2011 September 1;20(121):156-74.
9. De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 46:1813-1821
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group.. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408-415.

11. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297.
12. Felton TW, Baxter C, Moore CB, Roberts SA, Hope WW, Denning DW. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010;51:1383-1391.
13. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628-638.
14. Holzknecht BJ, Thorup J, Arendrup MC, Andersen SE, Steensen M, Hesselheldt P, Nielsen JM, Knudsen JD. Decreasing Candidaemia rate in abdominal surgery patients after introduction of fluconazole prophylaxis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1372-1380.
15. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, Sorrell TC. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med*. 2008;36:2034-2039.
16. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:470-474.
17. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. 7):1-77.

Immunsupprimerede hæmatologiske patienter

Baggrund

Hæmatologiske patienter har nedsat cellulært og humoralt immunforsvar, hvilket giver betydelig risiko for invasive svampeinfektioner, hyppigst med *Candida* species og *Aspergillus* species, se afsnittet om invasive svampeinfektioner.

Da morbiditeten og mortaliteten ved invasive svampeinfektioner er overordentlig høj, og man har nogle patientgrupper med en høj incidens af disse infektioner, er en lav tærskel for profylaktisk og empirisk behandling med antimykotiske midler berettiget. I litteraturen findes belæg for, at tidlig antimykotisk behandling kan nedsætte mortaliteten i de nævnte patientgrupper, men der er udtalt mangel på studier, der sammenligner de relevante præparater mod hinanden. Der kan derfor ikke laves rekommandationer, hvor differentiering mellem de enkelte midler hviler på et solidt grundlag af randomiserede undersøgelser. Der er typisk udført et større studie på en hovedindikation, og dette studie viser effekt af ét lægemiddel. Hvorvidt de andre antimykotiske stoffer ville virke i den situation, er uvist, omend de i andre studier er vist at have effekt mod den relevante svampeinfektion, men i en anden klinisk sammenhæng. I praksis betyder det, at klinikerne ofte benytter et præparat, der har vist sig virksomt mod den svamp man vil behandle, men i en anden klinisk situation end hos den aktuelle patient, og uden at præparatet er indregistreret til indikationen.

Det er vanskeligt at få et godt mål for risikoen for invasive svampeinfektioner, idet de fleste undersøgelser er foretaget på patientgrupper med en stor fraktion af patienter i profylaktisk eller empirisk behandling. I disse undersøgelser findes de patientgrupper, der har den højeste risiko at være patienter i induktionsbehandling for AML (Akut Myeloid Leukæmi) og patienter behandlet med allogen SCT (StamCelleTransplantation), med risiko på ca. 10-15 %, efterfulgt af patienter med ALL (Akut Lymfoblastær Leukæmi), patienter i højdosis kemo-terapeutisk behandling og patienter med neutropen feber uden respons på antibakteriel behandling (1). Patienter med den højeste risiko for invasive svampeinfektioner rekommanderes typisk profylaktisk behandling, medens højrisiko patienter tilrådes empirisk eller præemptiv behandling(2).

Præparatvalg afhænger udover patientkategori ofte af en række faktorer herunder compliance, bivirkninger, interaktioner og tidligere behandling med antifungale midler - der nødvendiggør en individualisering af præparatvalget.

Profylakse til de hæmatologiske patienter anvendes i følgende situationer:

- Patienter der modtager induktionskemoterapi for akut leukæmi
- Patienter der behandles med allogen stamcelletransplantation
- Patienter der indleder kemoterapi og tidligere har haft invasiv svampeinfektion

Empirisk behandling til hæmatologiske patienter:

Patienter med vedvarende feber (tp >38°C) uden fokus trods flere dages (> 4 dage) bredspektret antibiotika behandling og en af nedenstående risikofaktorer:

- Forventet længerevarende neutropeni (varighed > 10 dage, antal neutrofile granulocytter <0,5 x 10⁹/L)
- Glukokortikosteroidbehandling
- Allogen HCT (Hæmatopoietisk Celle Transplantation)
- Tidligere behandling med medikamina med langvarig T-celle suppression til følge

Præemptiv og målrettet behandling af invasive svampeinfektioner er angivet i den generelle behandlingsvejledning.

Patientgrundlag

Der diagnosticeres ca. 225 patienter med akut leukæmi om året (200 AML, 25 ALL) og ca. 200 patienter med myelodysplastisk syndrom, heraf vil ca. 30 modtage intensiv kemoterapi. Der udføres 100 allogene stamcelle-transplantationer om året. Derudover vil der skønsmæssigt være 50 hæmatologiske patienter om året med særlige behov for svampebehandling.

AML patienter

Som nævnt har AML patienter en meget betydelig risiko for invasive svampeinfektioner, og er den patientgruppe, hvor man på mest sikker grund anbefaler empirisk svampebehandling ved neutropen feber uden respons på antibakteriel behandling. Profylaktisk svampebehandling til AML patienter er undersøgt både over for placebo og med forskellige svampemidler over for hinanden. Generelt nedsættes antallet af invasive svampeinfektioner, medens ingen velgennemførte studier før 2007 viser en overlevelsesgevinst. Ud fra studierne er det vanskeligt at udpege et svampemiddel som det bedste (1). Resultaterne medførte, at en række nationale og internationale rekommandationer tilrådede svampeprofylakse og i 2005 var de mest anvendte i Europa fluconazol og peroral itraconazol (2,3).

I 2007 viste et stort randomiseret studie, hvor man undersøgte posaconazol profylakse over for fluconazol eller itraconazol profylakse til nydiagnosticerede AML patienter, AML patienter i relaps og MDS patienter indtil komplet remission, både en nedsættelse af antallet af invasive svampeinfektioner og en overlevelsesgevinst i posaconazol armen (4). Reduktionen i invasive svampeinfektioner var udelukkende en reduktion i antallet af *Aspergillus* infektioner. Væsentligste kritik af AML studiet var, at svampediagnostikken kunne have været mere stringent, at der var for få patienter behandlet med itraconazol med i studiet og at forbruget af bredspektret svampemiddel blev øget. Rekommandationer fra internationale fora har på baggrund af dette studie givet posaconazol profylakse ved AML højeste bedømmelse (2,3). På baggrund af ovenstående rekommanderes posaconazol til profylakse hos patienter med nydiagnosticerede AML, AML patienter i relaps og MDS patienter (der behandles med AML regime) indtil komplet remission. På afdelinger med få *Aspergillus* infektioner kan fluconazol fortsat anvendes som svampeprofylakse.

Allogent stamcelletransplanterede patienter

Svampeinfektioner bidrager væsentligt til morbiditet og mortalitet hos allogent stamcelletransplanterede patienter (5,6). Også i denne patientkategori er det *Candida* og *Aspergillus* species, der er hyppigst forekommende (7). Udenlandske, specielt oversøiske, centre rapporterer om øget incidens af zygomycosis, hvilket ikke synes at være tilfældet i Danmark. Incidensen af invasiv aspergillose 12 måneder efter stamcelletransplantation er angivet fra 3 % til 10 %, flerfold højere end ved organtransplantation (8). Incidensen er formentlig undervurderet, da en del patienter dør under et billede af infektion uden påvist agens, og sektion efterhånden sjældent udføres. Dødeligheden efter at diagnosen IA er stillet, er 50-80 % på trods af terapi.

Mortaliteten hos HCT-patienter kan nedbringes ved profylakse med fluconazol, hvilket er vist i et randomiseret, placebokontrolleret forsøg (10). Fluconazol har ikke aktivitet mod skimmel-svampe, og som konsekvens af dette blev der lavet et randomiseret studie med fluconazol versus voriconazol hos HCT-patienter (11). I dette studie fandt man ikke signifikant forskel mellem de to grupper hvad angår incidens af invasive svampeinfektioner eller overlevelse. Voriconazol er undersøgt ikke-blindet over for itraconazol, men i en population med meget lav incidens af invasive svampeinfektioner, og med et endpoint inkluderende tolerans af

behandlingen. Der var ikke forskel i overlevelse, men i itraconazol-armen var der høj frekvens af gastrointestinale bivirkninger, hvilket er meget u hensigtsmæssigt i en HCT population.

Konklusionen er, at fluconazol-profylakse anbefales til alle HCT-patienter, men kombineret med en strategi for optimal diagnostik af skimmelsvampeinfektion (GM-antigen, CT-scanning på vid indikation) (3). HCT-patienter med tidligere skimmelsvampeinfektion bør have profylakse med et stof virksomt over for skimmelsvamp.

Ved steroidbehandlet akut og kronisk graft versus host sygdom er posaconazol vist signifikant bedre end fluconazol til at forebygge invasive skimmelsvampeinfektioner i et randomiseret studie (12).

Neutropen feber uden respons på antibakteriel behandling

Baggrunden for empirisk svampebehandling er dels, at svampeinfektioner ofte diagnosticeres for sent, dels at forebyggende svampebehandling i kliniske studier har vist at nedsætte risikoen for svampeinfektion.

Obduktionsstudier fra 70'erne og 80'erne viste en relativ stor hyppighed af ikke erkendte svampeinfektioner, som årsag til død hos langvarigt neutropene hæmatologiske cancer-patienter. To studier (13,14) viste begge en mulig gevinst med empirisk behandling med amphotericin B. Der er siden udført adskillige studier, mange som sammenlignende studier, hvor effekt og sikkerhed/bivirkninger er undersøgt (15). Der findes ikke gode studier, hvor den empiriske strategi er sammenlignet med placebo. To store amerikanske studier er centrale for valg af præparat. Disse undersøgelser har sammenlignet effekten af empirisk behandling for dels liposomal amphotericin B versus Caspofungin (16), dels liposomal amphotericin B versus voriconazol (17). Effekten af Amphotericin B og caspofungin vurderes ens, men caspofungin havde færrest bivirkninger. I et non-inferioritet studie af voriconazol sammenlignet med AmBisome til empirisk behandling af neutropen feber, opnåede Voriconazol ikke non-inferioritet (17), dvs. havde generelt ringere effekt end AmBisome. Effekten af micafungin er sammenlignet med effekten af caspofungin. Effekt og bivirkninger er vurderet ens (18). Kun meget få neutropene patienter er behandlet med anidulafungin.

Fluconazol har kun effekt over for gærsvamp og den stigende azol-resistens og tiltagende anvendelse af dette stof til primær profylakse medfører, at dette stof ikke med sikkerhed længere kan anbefales som førstevalg ved empirisk behandling af patienter med kritisk sygdom og længerevarende neutropen feber.

Disse undersøgelser m.fl., sammenfattet i bla. europæiske og amerikanske guidelines, danner baggrunden for anbefalingerne vedr. empirisk behandling, hvor vi anser caspofungin som 1. valg og AmBisome som 2. valg. AmBisome er 1. valgspræparat, hvis man mistænker anden skimmelsvamp end *Aspergillus*, ligesom det ofte vil være 1.valgspræparat ved svigt af caspofungin. RADS udvalget vurderer, at caspofungin og micafungin effektmæssigt formentlig er ligeværdige, men foretrækker caspofungin frem for micafungin på grund af dette stofs mulige hepatotoxicitet. Der foreligger insufficient dokumentation for anvendelse af anidulafungin ved neutropeni.

Patienter med ALL eller patienter der gennemgår høj dosis terapi med autolog stamcellestøtte (HDT)

Voksne patienter med ALL udgør så lille en patientgruppe, at der ikke er gode studier til at afgøre hvilken profylakse og behandlingsstrategi, der er den bedste. I de fleste rekommandationer foreslås profylakse med fluconazol til opnået remission. Derudover vil der ofte være behov for antifungal behandling pga neutropen feber.

Seponeringsstrategi

Ved påviste svampeinfektioner henvises til det indledende afsnit ang. antimykotisk behandling af patienter generelt.

Neutropen feber: Behandlingen fortsættes indtil neutropenien er ophævet. Herefter er der tre hyppige situationer:

- A. der er svind af symptomer, billeddiagnostiske og blodprøvefund, og der har ikke været overbevisende tegn på svampeinfektion (påvist eller mistænkt) – i så fald seponeres behandlingen, og der er ikke behov for sekundær profylakse
- B. der er svind af symptomer, billeddiagnostiske fund og blodprøvefund, og der har været overbevisende tegn på svampeinfektion (mistænkt eller påvist). Her fortsættes behandlingen indtil 1-2 mdr. efter afsluttet kemoterapi
- C. der er fortsat symptomer, billeddiagnostiske fund eller blodprøvefund tydende på infektion, men ikke overbevisende tegn på at dette netop er en svampeinfektion (mistænkt eller påvist), da vil behandlingen typisk fortsættes indtil patienten klinisk fremtræder uden infektion. Hvor længe og om der skal gives sekundær profylakse beror på en individuel vurdering.

Hos alle patienter, hvor man ikke er sikker på det infektiøse agens, foretages jævnlig revurdering inkl. relevant diagnostik.

Referencer

1. Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies are: are we there yet ? BJH 2011; 153: 681-97.
2. WWW.NCCN.org: Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.201
3. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. Bone Marrow Transplant. 2011 May;46(5):709-18.
4. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
5. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002;34:909–17.
6. Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 1999;5:55–68.
7. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. Clin Infect Dis. 2006;43:S3–14.
8. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, Chang C, Webster K, Marr K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) alliance registry. Clin Infect Dis 2009;48:265–73.

9. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, Fridkin SK, Pappas PG, Warnock DW. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol.* 2005; 43 (Supp1):S49–58.
10. Marr KA, Seidel MA, Slavin RA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000;96:2055–61.
11. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, Gersten ID, Mendizabal AM, Leather HL, Confer DL, Maziarz RT, Stadtmauer EA, Bolaños-Meade J, Brown J, Dipersio JF, Boeckh M, Marr KA; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5111-8
12. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):335-47.
13. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982 Jan;72(1):101-11.
14. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med.* 1989 Jun;86(6 Pt 1):668-72.
15. Cornely et al. Posaconazole versus fluconazol or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Eng. J Med* 2007 ; 356 : 348-59.
16. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391–402.
17. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225–34. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 356: 760.
18. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7):883-93.

Kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensiv afdelinger

Patientgrundlag

På intensive afdelinger er prævalensen af invasive *Candida* infektioner på 6-11 % (1-4). Antallet af dokumenterede svampeinfektioner på danske intensive afdelinger er skønsmæssigt 230 patienter årligt (5). Det øvrige forbrug af antimykotika er betinget af profylakse og præemptiv behandling af kritisk syge, samt empirisk behandling til patienter med hæmatologisk sygdom og neutropeni.

Kritisk syge patienter

Ved sepsis forårsaget af *Candida* er korrekt timing af antimykotisk behandling af stor betydning hos kritisk syge, og flere undersøgelser har vist signifikant øgning af mortaliteten ved forsinket indsættelse af korrekt initial antimykotisk behandling (6,7). Nogle *Candida* arter er associeret med relativt højere dødelighed, f.eks. *C. glabrata* og *C. krusei*, pga faktorer som alvorlig underliggende sygdom, længere hospitalsforløb og fluconazol behandling af ekstremt syge patienter, foruden disse arters relative fluconazol resistens (2-5).

De langt hyppigste skimmelsvampeinfektioner blandt intensive patienter er pulmonale *Aspergillus* infektioner, sjældnere ses sinusitis og CNS infektion. *Aspergillus* infektion hos kritisk syge respiratorpatienter ses ofte som en overfladisk bronchopneumoni, men kan også medføre egentlig invasiv infektion.

Ved påvisning af skimmelsvamp i luftvejssekret fra respiratorpatienter er differentiering mellem overfladisk tracheobronchial kolonisering og reel infektion ofte vanskelig. Denne sygdom optræder i reglen hos patienter med kendt risiko i form af udtalt immunsuppression, men reel pulmonal *Aspergillus* infektion kan også ses blandt kritisk syge intensive patienter med fravær af de definitive risikofaktorer.

Diagnostisk kan HRCT thorax, BAL og biomarkører for aspergillose som BAL-galaktomannan være en hjælp, imidlertid er det vigtigt at understrege, at ingen surrogatmarkører er 100% sensitive eller specifikke, hvorfor resultatet af disse undersøgelser må fortolkes med forsigtighed.

Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling omfatter et stort antal potentielle strategier fra stærkt begrænset anvendelse hos helt specielle patientgrupper over en fokuseret strategi til en meget bred og generel anvendelse uden væsentlige risikovurderinger. Der foreligger ikke stærk videnskabelig evidens for nogen af strategierne (8,9).

I Danmark drives de profylaktiske strategier helt overvejende af vurderinger af risikofaktorer, især med fokus på potentiel kontaminering fra mave-tarmkanalen ved mistænkt eller dokumenteret lækage fra f. eks. esofagus eller tarm.

Generel anvendelse af antimykotika til alle patienter indlagt på intensiv terapiafsnit har været undersøgt i flere forskellige intensiv populationer, og er fulgt af metaanalyser, der med forskellige udvælgelseskriterier kunne konkludere potentielle fordele ved generaliseret profylakse med enten fluconazol eller ketoconazol. Centralt står en Cochrane metaanalyse (10), der konkluderer, at profylakse med ketoconazol eller fluconazol reducerer antallet af invasive svampeinfektioner med ca. 50 % og mortaliteten med ca. 25 %. Det anbefales at anvende fluconazol profylakse hos kritisk syge patienter med forøget risiko for invasiv *Candida* infektion, herunder de kirurgisk syge patienter (11), og transplantationspatienter (12,13).

Profylaktisk behandling mod skimmelsvamp anvendes kun til udvalgte højrisiko patienter, jvf afsnit om immunsupprimerede hæmatologiske patienter og organtransplanterede patienter.

Præemptiv behandling

Blandt kritisk syge patienter har man forsøgt at identificere prædiktive risikofaktorer for senere udvikling af candidæmi/invasiv svampesygdhed med henblik på opstart af præemptiv behandling før tilkomst af egentlig klinisk manifestation på infektion.

Imidlertid har det vist sig vanskeligt at opstille valide prædiktive klassifikationstrategier; Om end kliniske risikofaktorer for udvikling af candidæmi er velbeskrevne (immunsuppression, parenteral ernæring, etc.) har anvendelsen af simple kliniske kriterier vist relativt ringe prædiktiv værdi. Det er oftest vanskeligt at skelne *Candida* kolonisering fra reel invasiv candidiasis hos kritisk syge patienter. Ved længere intensiv indlæggelse vil de fleste udvikle kolonisering med *Candida*, men heraf vil kun en begrænset del udvikle candidiasis. På denne baggrund har man undersøgt adskillige mere eller mindre sofistikerede prædiktive algoritmer for udvikling af invasiv candidiasis bl.a ved anvendelse af mål for graden af *Candida* kolonisering (f.eks "koloniseringsindeks") og/eller ved brug af surrogatmarkører for invasiv svampesygdhed. De bedst beskrevne risikoalgoritmer omfatter:

Koloniseringsindeks:

Ved rutine *Candida* overvågningsdyrkning fra forskellige kropsområder defineres *Candida* koloniseringsindeks (CI) som ratio mellem det antal af anatomiske steder (eksklusivt blod eller andre sterile lokaliteter) med fund af *Candida* og det totale antal testede lokaliteter.

Et $CI \geq 0,5$ kan identificere patienter med en signifikant forøget risiko for invasiv *Candida* infektion. Med et korrigeret CI (CCI, post hoc beregning, der medinddrager resultatet af semikvantitative dyrkninger) var den positive prædiktive værdi på 100 % (14,15). CI er fundet at korrelere til øget indlæggelsesvarighed, anvendelse af bredspektret antibiotika og invasiv svampeinfektion (16,17). I klinisk praksis er anvendelsen af denne metode vanskelig, kostbar og tidskrævende, den prædiktive værdi er kritisk afhængig af patientpopulationen og ikke tilstrækkeligt prospektivt valideret.

Svampescore:

Spansk system til daglig risikoanalyse på baggrund af monitorering af koloniseringsindekset og 3 supplerende risikofaktorer (18,19). Ved en indlæggelsesvarighed på ≥ 7 døgn og en høj cut-off værdi er sensitiviteten og specificiteten høj. Operationalisering af metoden er pga. måling af CI vanskelig i klinisk praksis.

Prædiktive algoritmer:

Systemer til at identificere subgrupper af patienter, der med stærkt forøget sandsynlighed vil have gavn af antimykotisk profylakse (20-22), f.eks. respirator-behandlede patienter (incidens af invasiv candidiasis var 3 %). Ved en kompleks kombination af 4 variable (indlæggelsesvarighed, intubation, anvendelse af antibiotika og centralt vene-kateter) i kombination med mindst én supplerende risikofaktor (kirurgi, anvendelse af immun-suppression, pankreatitis, total parenteral ernæring, enhver form for dialyse eller anvendelse af steroid) har en amerikansk gruppe vist, at man ved at behandle 18 % af populationen kunne halvere antallet af invasive svampeinfektioner. Dette er imidlertid i ét prospektivt australsk arbejde ikke bekræftet (23), formentlig på grund af stor forskel i prævalensen af invasiv *Candida* infektion i de 2 patientpopulationer.

Behandlingen anbefales seponeret efter max. 2 uger, såfremt en svampeinfektion ikke kan dokumenteres.

Empirisk behandling

Ved klinisk mistanke om *Candida* infektion foretrækkes echinocandiner. Ved mistanke om *Aspergillus* infektion foretrækkes voriconazol, alternativt AmBisome.

Måltrettet behandling

Behandling af påvist invasive svampeinfektioner er angivet i den generelle behandlingsvejledning.

Ved dokumenteret invasiv *Candida* infektion anvendes initialt et echinocandin. Efter 3 døgns fungicid behandling kan strategien deeskaleres til fluconazol, når isolatet iht. species bestemmelse forventes følsomt, eller hvis resistenbestemmelse dokumenterer følsomhed for fluconazol.

Voriconazol og alternativt AmBisome jvf. afsnittet om *Aspergillus* infektion første valg ved verificeret eller sandsynlig (jvf EORTC kriterier) aspergillose.

Intravenøs voriconazol behandling er relativt kontraindiceret ved svær nyreinsufficiens, da intravenøs voriconazol indeholder konserveringsmidlet cyclodextrin, som udskilles renalt. Ved creatinin-clearance under 30 ml/min og ved kontinuerlig dialyse er der risiko for ophobning af cyclodextrin, hvilket er potentielt toksisk. Hvis intravenøs behandling er påkrævet, er behandlingsmulighederne derfor enten AmBisome (som også er potentielt nyretoksisk) eller et echinocandin.

Referencer

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39: 309–317.
2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133–163.
3. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665–670.
4. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Møller J, Nielsen L, Rosenvinge FS, Røder B, Schønheyder HC, Thomsen MK, Truberg K. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49:325–334.
5. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, Drenck NE, Christensen JJ, Johansen HK. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011;49:3300–3308
6. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25–31.
7. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640–2645.
8. Echeverria PM, Kett DH, Azoulay E. *Candida* prophylaxis and therapy in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:159–173.
9. Reed BN, Caudle KE, Rogers PD. Fluconazole prophylaxis in high-risk neonates. *Ann Pharmacother* 2010;44:178–184.

10. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD004920.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
12. Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, Daly J, Rabkin J, Kauffman CA, Merion RM, Karchmer AW. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:40-48.
13. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Masetti M, Venturelli C, Pecorari M, Pinna AD, Esposito R. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation* 2005;80:1742-1748.
14. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-758.
15. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32:2443-2449.
16. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005;31:393-400.
17. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis* 2008;40:145-153.
18. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-737.
19. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA; Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37:1624-1633.
20. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for Candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005; 43:235-243.
21. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:271-276.
22. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, Wood C, Sobel JD. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 2011;54:46-51.

23. Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, Sorrell TC. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2141-5.

Organtransplanterede patienter

Her omtales behandlingen ved de primære transplantationer. Ved sekundære transplantationer vil profylaktiske regimer ofte være de samme, men hvis re-transplantation skyldes en svampeinfektion, vil dette skulle adresseres specielt.

Patientgrundlag

Der udføres i Danmark ca. 30 lungetransplantationer om året, og der lever i Danmark ca. 400 lungetransplanterede patienter. Ca. 25 % af lungetransplanterede patienter tilhører højrisiko grupperne. Der udføres et lignende antal hjertetransplantationer årligt (M. Iversen, personlig kommunikation).

Der udføres i Danmark ca. 50 levertransplantationer om året, og der lever i Danmark ca. 600 levertransplanterede patienter. Det antages at ca. 20 % af de levertransplanterede tilhører højrisiko grupperne (A. Rasmussen, personlig kommunikation).

Specielle farmakologiske forhold hos organtransplantationspatienter i relation til svampebehandling

Ved både profylakse og behandling af svampeinfektioner vil der ofte være interaktioner mellem anti-fungale præparater og de immunosuppressive stoffer, specielt calcineurinhæmmere.

Fluconazol påvirker metabolismen af cyclosporin og tacrolimus via isoenzymet CYP3A4. Der forekommer øgede koncentrationer af både cyclosporin og tacrolimus ved samtidig anvendelse af fluconazol. Der er således en betydelig risiko for øget toxicitet, specielt nefrotoxicitet. En tæt monitorering af calcineurinhæmmer koncentrationer er nødvendig og en dosisreduktion på ca. 50 % er foreslået (1). Dette gælder i endnu større udstrækning for de øvrige azoler, specielt voriconazol og posaconazol. Dosisreduktioner på 50-70 % af calcineurinhæmmere er ofte nødvendigt. Også mellem echinocandiner og calcineurinhæmmere er der interaktion.

Alle 3 echinocandiner påvirker og påvirkes af cyclosporin, som bør monitoreres tæt ved samtidig anvendelse. Micafungin og anidulafungin dosis behøver ikke justering, hvorimod caspofungin bør reduceres med ca. 35 % (1,2).

Hverken micafungin eller anidulafungin påvirker tacrolimus metabolismen. Caspofungin reducerer tacrolimus AUC, peak koncentrationen og 12 timers koncentrationen med ca. 20 % og kræver derfor tæt monitorering af Se-tacrolimus (2).

Micafungin øger sirolimus og everolimus AUC med 12 %. Der er ingen data for caspofungin eller anidulafungin og interaktion med sirolimus og everolimus (2).

Lungetransplantationer

For alle lungetransplanterede patienter, hvad enten de er enkelt-lunge, dobbelt-lunge, eller hjerte-lunge transplanterede gælder, at de er i høj risiko for at få skimmelsvampeinfektioner i form af kolonisering, overfladiske infektioner i bronkiesystemet eller invasiv svampeinfektion. Ved invasive infektioner er mortaliteten >50 % selv under optimal behandling (3-6). Risikoen for svampeinfektioner er størst de første tre måneder efter transplantationen, men væsentligt forhøjet resten af livet. Danske studier har vist, at kolonisationsfrekvensen er ca. 50 %, og at koloniserede patienter har en efterfølgende overdødelighed, formentlig som følge af immunologiske komplikationer (5,6). Det er nyligt vist for patienter transplanteret i Danmark, at kun nogle grupper af patienter har behov for svampe profylakse (6). Patienter med høj risiko for svampeinfektioner, er patienter med cystisk fibrose eller sarkoidose, patienter der forudgående har haft skimmelsvampeinfektioner, og ved re-transplantationer. I højrisiko grupperne formodes de fleste patienter at få skimmelsvampeinfektioner uden profylakse (3-6). Alle lungetransplanterede patienter bronchoskoperes rutinemæssigt gentagne gange det første år og derefter ved symptomer. Kriterierne for infektionsdiagnoserne er nyligt beskrevet (7) og følges i det Danske center på Rigshospitalet.

En patient, der konstateres koloniseret, startes i præemptiv behandling med azoler i 2 måneder.

Når en superficiel infektion som tracheobronchitis er diagnosticeret, gives behandling med et skimmelsvampe aktivt azol i kombinationer med inhalationsbehandling af AmBisome i 2 måneder, med efterfølgende kontrol og ofte behov for gentagne cykliske behandlinger af 2 måneder. Dette ses hos ca. 10 % af patienterne inden for det første år (6).

Ved egentlig *Aspergillus* infektioner behandles med et skimmelsvampe aktivt azol, efter resistensbestemmelse, og behandlingsperioden er 6-12 måneder. Påviste infektioner findes hos ca. 5 % af de danske patienter (6).

Der anvendes ikke systemisk amphotericin B præparater pga af den synergistiske nyretoksiske effekt med cyclosporin (8).

De hyppigste systemiske svampeinfektioner hos lungetransplanterede forårsages af *Aspergillus fumigatus* og lignende skimmelsvampe. Kun sjældent ses infektioner med *Candida*.

Infektioner med andre svampe ses, *Pneumocystis jiroveci*, hvorfor der anvendes livslang profylakse med sulfamethoxazol-trimethoprim, alternativt dapson. Ved anvendelsen af denne profylakse, er pneumocysteininfektioner stort set elimineret.

Undersøgelser som måling af galactomannan i serum eller i bronchialekret har ingen værdi, al diagnostik sker ved billeddannelser og dyrkning med efterfølgende identifikation og resistensbestemmelse af isolaterne.

Hjertetransplantationer og nyretransplantationer

Hjertetransplanterede patienter har ligesom nyretransplanterede patienter, en mindre risiko for pulmonale skimmelsvampeinfektion og der anvendes ikke profylaktisk behandling. De meget få patienter, der udvikler skimmelsvampeinfektion, behandles efter samme retningslinjer som lungetransplanterede patienter (3,4).

Risikoen for pulmonal pneumocyste infektion blandt nyre- og hjertetransplanterede er højst de første 6 mdr. efter transplantation og afhænger især af grad og art af immunsuppression, f.eks. er der formentlig lavere risiko ved steroid-fri immunsuppression og højere risiko ved øgning af immunsuppressiv behandling som følge af rejektionsbehandling. I reglen anvendes profylakse mod *Pneumocystis jiroveci* i en begrænset periode (3,4,9).

Levertransplantation

Patienter der levertransplanteres, er en inhomogen gruppe, hvoraf nogle har høj risiko for svampeinfektioner og andre væsentligt mindre (3,4,10,11).

I høj risiko for udvikling af invasiv gærsvampeinfektion er patienter med langvarig kompliceret kirurgi, langvarig anvendelse af bredspektret antibiotika, langvarig hospitalisering, specielt langvarigt ophold på intensivafdeling, postoperativ svær påvirkning af nyrefunktion, retransplantation, kolonisering med gærsvamp og CMV infektion (3,4,10-13).

Øget risiko for invasiv skimmelsvampeinfektion ses især ved levertransplantation for akut fulminant leversvigt, langvarig præoperativ behandling med bredspektret antibiotika, svær nyrefunktionspåvirkning og især ved behov for dialyse, øget immunsuppression især anvendelse af monoklonale antistoffer, retransplantation og ved CMV sygdom (12,13).

Ved anvendelse af profylaktisk antifungal behandling til patienter i risikogrupper er prævalensen af invasive svampeinfektioner reduceret betydeligt (10-13). Der er ikke demonstreret forskel mellem profylakse med fluconazol eller et echinocandin eller mellem de 3 echinocandiner indbyrdes (14).

Der ses hyppigst gærsvampeinfektioner inden for de første måneder efter transplantationen, mens skimmelsvampeinfektioner ses senere, ofte efter 3-12 måneder.

I højrisiko gruppen ses en invasiv gærsvampeinfektionsfrekvens på ca. 25 %, hvilket med fluconazol profylakse kan reduceres ca. 5 %. Antal patienter der skal i profylakse for at hindre én infektion er ca. 6. I lavrisiko gruppen er frekvensen ca. 5 %, og kan reduceres til 1 %, men her er antal profylaktisk behandlede formentlig 35 for at hindre et tilfælde (3, 10,11).

Skimmelsvampeinfektioner ses oftest som lungeinfektioner hos de levertransplanterede, og hyppigst hos patienter med en eller flere andre komplikationer, som tidligere skimmel-svamp infektion eller kolonisation i luftvejene, har samtidig CMV infektion, behov for dialyse eller er re-transplanteret.

Invasive svampeinfektioner diagnosticeres ved dyrkning og evt mikroskopi af væsker og vævsprøver.

Undersøgelser som måling af galactomanan i serum eller i bronchialsekret har en positiv prædiktiv værdi for skimmelsvampeinfektioner, evt som supplement til diagnostik ved billeddannelser, histologi og dyrkning.

Der ses infektioner med andre svampe, f.eks. kryptokokker og pneumocyster.

Kryptokok-infektioner er den 3. hyppigste svampeinfektion hos levertransplanterede (13). Den ses specielt hos patienter, som er svært immunsupprimerede og hos patienter med CMV infektion. Hyppigste kliniske manifestationer af invasiv kryptokok infektion er pneumoni (46 %) og meningitis (36 %) (13). Behandlingen er AmBisome og flucytocin i 2 uger efterfulgt af fluconazol i 6-12 måneder.

Der ses infektioner med *Pneumocystis jiroveci*, hvorfor der anvendes profylakse med sulfamethoxazol-trimethoprim i 6 måneder (9). Ved anvendelsen af denne profylakse, er pneumocysteininfektioner stort set elimineret.

Referencer

1. Bartell A, Phatak A, Horn K, Postelnick M. Drug Interactions Involving Antifungal Drugs: Time Course and Clinical Significance. *Curr Fungal Infec Rep* 2010; 4: 103-110.
2. Chen SCA, Slavin MA, Sorrell TC. Echinicandin Antifungal Drugs in Fungal Infections. *Drugs* 2011; 71(1): 11-41
3. Brizendine KD, Vishin S, Baddley JW. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:571-581.
4. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-1111.
5. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, Andersen CB, Rasmussen M, Tvede M. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:879-886.
6. Iversen M et al . Prophylactic use of Voriconazole in lung transplant recipients. *Scan J Infect Dis* 2011 (submitted).
7. Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, Mattner F, Singh N, Avery R, Ison M, Humar A, Padera RF, Lawler LP, Fisher A, Drew RJ, Gould KF, Sole A, Studer S, Munoz P, Singer LG, Hannan M; ISHLT Infectious Diseases Council Working Group on Definitions. 2010 working

formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:361-374.

8. Ishizaki J, Ito S, Jin M, Shimada T, Ishigaki T, Harasawa Y, Yokogawa K, Takami A, Nakao S, Miyamoto K. Mechanism of decrease of oral bioavailability of cyclosporin A during immunotherapy upon coadministration of amphotericin B. *Biopharm Drug Dispos* 2008;29:195-203.
9. Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S227-233.
10. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients *World J Hepatol* 2011;3:83-92.
11. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:549-561.
12. Kusne Shimon, Blair JE. Viral and Fungal Infections After Liver Transplantation Part II. *Liver Transplantation* 2006; 12: 2-11
13. Xia L, Zongxin L, Lanjuan L, Bing R. Invasive fungal infections in liver transplantation. *International Journal of Infectious Diseases* 2011; 15: 298-304
14. Gafter-Givili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovich L, Paul M. treatment of Invasive Candidal Infections. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1011-1021

Børn

Patientgrundlag

Incidensen af systemisk svampeinfektion hos børn afhænger af alder og underliggende sygdom. På baggrund af en national overvågning af fungæmi i Danmark kendes incidensen af candidæmi præcist, mens invasiv aspergillose ikke overvåges. Der ses 11,3/100.000 børn under 1 år, og disse tilfælde er langt overvejende hos nyfødte med lav fødselsvægt. Incidensen hos børn over 1 år er meget lav (1,1/100.000), og de få tilfælde hos børn over 1 år ses hos de svært syge børn, de hæmatologisk og immunologisk syge og børn der er organ-transplanterede(1).

På basis af ovenstående definitioner og risikogruppering skønnes antallet af børneonkologiske patienter, der har behov for svampeprofylakse eller en eller anden form for svampebehandling at være følgende:

Profylakse: 50-60 patienter årligt

Empirisk behandling: 60-100 behandlinger årligt, men de fleste af disse vil være patienter, der er i en form for profylaktisk behandling

Præemptiv eller påvist svampeinfektion: 5-10 behandlinger årligt, men også disse vil i forvejen have været i en form for profylakse

Morbiditet og mortalitet ved systemiske svampeinfektioner er meget høj. Behandlingerne har ofte mange bivirkninger. Mortaliteten i forbindelse med invasive *Aspergillus* infektioner hos børn er opgjort til ca. 50 % (2).

Vi vil her anbefale svampeprofylakse, der beskytter højrisiko patienter mod både gærsvampe og skimmelsvampe, - hovedsagelig *Candida* og *Aspergillus* arter, som de hyppigst ses i Danmark, og ikke omtale de mere eksotiske og i Danmark sjældent sete svampeinfektioner.

Profylakse anvendes til følgende patientkategorier

Akut myeloblastær leukæmi (AML) patienter i hele behandlingsforløbet.

T-celle akut lymfoblastær leukæmi (T-ALL) patienter under induktionsbehandling og for patienter i højrisiko (HR) under blok-behandlingerne

ALL recidiv

B-celle akut lymfoblastær leukæmi (B-ALL) og B-celle non-hodgkin's lymfom (B-NHL) gr 2 og 3
Storcellet anaplastisk lymfom (LCAL)

Neuroblastom stadium 4 (M)

Allogene stamcelletransplantation

Patienter med langvarig neutropeni > 14 dage

Neonatale børn < 1 kg og eller < 27. gestationsuge, med behov for invasiv procedure, hvis candidæmi incidensen i afdelingen tilskriver dette.

Empirisk behandling af børn anvendes ved vedvarende neutropeni og feber trods bredspektret antibiotikabehandling > 5 dage til patient med højrisiko for at udvikle invasiv svampeinfektion. Den valgte svampebehandling afhænger af om patienten får svampeprofylakse og længden af forventet neutropeni.

Præemptiv og målrettet behandling af børn

Da hyppigheden af skimmelsvampeinfektioner er steget hos immunsupprimerede børn i Danmark gennem de sidste år, er det vigtigt at profylaktisk og empirisk behandling dækker risikopatienterne ind over for både *Candida* og *Aspergillus* infektioner.

Rekommandationer vedrørende profylakse og behandling af svampeinfektioner hos immun-supprimerede børn er i vid udstrækning baseret på de kliniske vejledninger, der i 2011 er udarbejdet af repræsentanter fra de fire danske børneonkologiske afdelinger i Danmark, og godkendt af Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi's (DAPHO)(1).

En nylig Cochrane analyse fra 2010 fandt kun 7 randomiserede kliniske forsøg hos børn med mistænkt, sandsynlig eller påvist invasiv svampeinfektion. Heraf sammenlignede de fire studier konventionel amphotericin B med liposomalt amphotericin B; to studier sammenlignede et echinocandin med liposomal amphotericin B, og et studie sammenlignede forskellige azoler hos børn med candidæmi. Der fandtes i ingen af disse undersøgelser forskel i mortalitet eller anden behandlingseffekt, herunder gennembruds-svampeinfektioner (3).

I forbindelse med anvendelse af profylakse til risikopatienter er behandlingsrekommandationer baseret på randomiserede studier hos voksne patienter med AML og myelodysplastisk syndrom (4), idet der ikke findes tilsvarende studier hos børn.

Da evidensen for anvendelse af svampebehandling hos børn er så sparsom, må man nødvendigvis basere de fleste behandlingsanbefalinger på studier foretaget på voksne eller på ekspertopinions vedrørende børn (4,5).

Der synes at være international konsensus om profylakse til de meget små neonatale børn med behov for invasiv procedure (6).

Bloddyrkning af børn

Ved mistanke om gærsvampeinfektioner skal der primært foretages bloddyrknings før en antimykotisk behandling begyndes. Både i BactAlert-systemet (Merieux, Frankrig) og i BacTec-systemet (Becton-Dickinson, USA) anvendes specielle børne-bloddyrkningsflasker, og mængden af blod bør være max. 1 % af barnets blodvolumen, typisk 0,25-3 ml fra mindre børn, men for børn > 40 kg anbefales voksenmængder, dvs 30 ml fordelt i 3 bloddyrkningsflasker, og ved anvendelse af Bactec-systemet anbefales at inkludere en ekstra speciel flaske til svampedyrkning (7).

Specielle farmakologiske forhold hos børn i relation til svampebehandling

Der er specielle farmakologiske problemer ved behandlingen af børn, da der for flere stoffer er en aldersafhængig farmakokinetik.

Azolerne udskilles hurtigere og biotilgængelighed efter peroral behandling er mindre hos børn end hos voksne, hvorfor det er nødvendigt med relativt højere doser for at opnå tilstrækkelige koncentrationer i behandlingen (3;8-15, 22-25). Voriconazol har lineær kinetik hos børn i modsætning til hos voksne.

For echinocandiner skal caspofungin ved behandling af børn doseres efter overflade, da vægt-baseret dosering vil medføre subterapeutiske serumkoncentrationer (16). For nyfødte skal dosis for micafungin øges markant, da clearance er væsentlig større hos børn (17). Amphotericin tåles generelt bedre af børn end af voksne, men har de samme bivirkninger. Stoffet synes at metaboliseres ens, og skal derfor også doseres efter vægt som hos voksne. Pga. hyppig forekomst af infusionsrelaterede bivirkninger, anbefales systemisk behandling kun under indlæggelse og infusion over 120 minutter (18,19).

Azoler anvendt i behandling eller til kortvarig profylakse er veltolereret, men der er beskrevet bivirkninger ved samtidig behandling med vincristin, hvor der er en øget risiko for vincristin-induceret neurotoxicitet. Disse overvejende neurologiske bivirkninger ses oftest efter samtidig behandling med vori-, itra-, og posaconazol, og formentlig ikke efter fluconazol. Bivirkningerne er reversible, men kan være alvorlige og kræve intensiv terapi.

Vi anbefaler en pause på minimum to døgn mellem sidste azol dosering (behandling eller profylakse) og start på vincristin terapi, og ligeledes at første azol dosering ikke opstartes før minimum 2 dage efter endt vincristin terapi.(20). Skønnes svampeprofylaksen at være indiceret under en vincristinterapi, bør liposomal amphotericin B, der kan gives 2 gange ugentligt intravenøst, anvendes (21) eller et echinocandin, der skal gives dagligt intravenøst.

Referencer

1. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011 Jan;49(1):325-34.
2. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008 May;121(5):e1286-e1294.
3. Ascioğlu S, Rex JH, de PB, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002 Jan 1;34(1):7-14.
4. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
5. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004 Jun;75(6):587-8.
6. Kaufman DA, P Manzoni. Strategies to prevent invasive Candidal infection in extremely preterm Infants. *Clin Perinatol* 2010;37:611-628.
7. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011 Sep;49(9):3300-8.
8. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Mar;53(3):935-44.
9. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* 1992 Jun;120(6):987-93.
10. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995 Jan;15(1):52-58.
11. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 Apr;50(4):1570-2.
12. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Dec;18(6):484-9.

13. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol* 2006;6:6.
14. Walsh TJ. Echinocandins--an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002 Dec 19;347(25):2070-2.
15. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Jun;48(6):2166-72.
16. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Nov;49(11):4536-45.
17. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009 May;28(5):412-5.
18. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van d, V, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Sep;27(9):820-6.
19. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Feb;24(2):167-74.
20. van Schie RM, Bruggemann RJ, Hoogerbrugge PM, te Loo DM. Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2011 Aug;66(8):1853-6.
21. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, Becker M, Klingebiel T, Groll AH, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric hematological malignancy patients. *Clinical Microbiology and Infection* yy, xxx. 1-1-2011.
Ref Type: Generic.
22. Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Gruhn B, Kontny U, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 Aug;29(8):1043-5.
23. Krishna G, AbuTarif M, Xuan F, Martinho M, Angulo D, Cornely OA. Pharmacokinetics of oral posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Pharmacotherapy* 2008 Oct;28(10):1223-32.
24. Cesaro S, Milano GM, Aversa F. Retrospective survey on the off-label use of posaconazole in pediatric hematology patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Apr;30(4):595-6.
25. Benjamin DK, Jr., Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 Feb;50(2):632-8.

FAGUDVALGETS SAMMENSÆTNING

Fagudvalgets sammensætning	<p>Jenny Dahl Knudsen, Formand og overlæge, dr. med., Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden</p> <p>Maiken Cavling Arendrup, Overlæge, ph.d., Statens Seruminstitut</p> <p>Henrik Friis, Ledende overlæge, Region Sjælland</p> <p>Kirstine Moll Harboe, Læge, ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Jannik Helweg-Larsen, Afdelingslæge, dr. med., Dansk Selskab for Infektionsmedicin.</p> <p>Martin Iversen, Overlæge, dr. med., inviteret af formanden for at supplere fagudvalget</p> <p>Paw Jensen, Ledende Overlæge, Region Nordjylland</p> <p>Bendt Nielsen, Overlæge, dr. med., Region Midtjylland</p> <p>Allan Rasmussen, Overlæge, Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p>Jens Schierbeck, Overlæge, Region Syddanmark</p> <p>Henrik Schrøder, Overlæge, dr. med., inviteret af formanden for at supplere fagudvalget</p> <p>Henrik Sengeløv, Overlæge, dr. med., Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Anne Skyggedal, Farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2012	Offentliggørelse
1.1	Oktober 2013	Opdateret i overensstemmelse med publiceret ESCMID guidelines