

Baggrundsnotat for systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. systemisk antimykotisk behandling under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. januar 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 227581 Offentliggjort: Marts 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål.....	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund	3
5 Lægemidler	4
6 Metode	6
7 Effekt og bivirkninger.....	8
8 Adherence	15
9 Håndtering af lægemidlerne	15
10 Værdier og præferencer.....	16
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	17
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	20
13 Kriterier for igangsætning af behandling	21
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	24
15 Kriterier for skift af behandling	25
16 Kriterier for seponering af behandling	25
17 Algoritme.....	26
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	26
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet.....	27
20 Referencer	28
21 Fagudvalgets sammensætning.....	36
22 Ændringslog	36
23 Bilagsoversigt.....	37
Bilag 1: Det typiske spektrum for følsomhed af svampe for antimykotika	38
Bilag 2: Interaktioner.....	39
Bilag 3: Søgestreng og litteraturflow	42
Bilag 4: Resultater på kritiske effektmål	48
Bilag 5: Børn	65

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

Profylakse med fluconazol imod invasive gærinfektioner hos kritisk syge patienter anvendes ved gastrointestinal perforation, pancreatitis og lignende kritiske tilstande eller signifikant forhøjede risikoscores.

Som præemptiv og empirisk antimykotisk behandling af kritisk syge patienter med risikofaktorer og/eller tegn på pågående gærsvampeinfektion (påviste surrogatmarkører) anbefales initialbehandling med et echinocandin som 1. valg.

Som præemptiv og empirisk antimykotisk behandling af kritisk syge patienter med risikofaktorer og/eller tegn på pågående skimmelsvampeinfektion (påviste surrogatmarkører og/eller billeddannelsespåvisning) anbefales voriconazol som 1. valg.

Ved dokumenteret invasiv candidiasis bør behandlingen indledes med et echinocandin som 1. valg. Efter ca. 5 dages behandling, kan der deeskaleres til en mere smalspektret behandling med fluconazol, hvis der er klinisk fremgang og artsbestemmelse og/eller resistensundersøgelse giver mulighed herfor. Ved invasiv candidiasis forårsaget af azol-resistente gærsvampe fortsættes echinocandin behandlingen.

Liposomal amphotericin B kan overvejes ved den initiale behandling af invasiv *Candida* infektion som 2. valg i stedet for echinocandiner.

Behandlingsvarigheden ved invasiv candidiasis er minimum 2 uger efter sidste positive dyrkningsfund.

Til patienter med mistænkt eller dokumenteret aspergillose behandles initialt med voriconazol eller isavuconazol, som ligestilles som 1. valg. Ved ikke akut/invasiv aspergillose eller som konsoliderende behandling af påviste itraconazol følsomme skimmelsvampe kan skiftes til målrettet behandling med itraconazol.

Liposomal amphotericin B kan overvejes som 2. valg til behandlingen af aspergillose, og bør foretrækkes som 1. valg ved mistanke om ikke-*Aspergillus* betinget skimmelsvampeinfektioner.

Der anvendes ikke rutinemæssigt posaconazol eller echinocandiner til mistænkt eller dokumenteret skimmelsvampeinfektioner.

Itraconazol er 1. valg, når supplerende azolbehandling ved allergisk bronkopulmonal aspergillose er indiceret (gentagne exacerbationer og glukokortikoidafhængig ABPA).

Ved kryptokokkose anbefales som 1. valg initial behandling med liposomal amphotericin B i kombination med flucytosin og efterfølgende konsoliderende behandling med fluconazol.

Der anbefales ikke generel svampeprofylakse til for tidligt fødte børn.

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

Der anbefales anvendelse af et echinocandin som 1. valg, og liposomal amphotericin B som 2. valg ved empirisk og målrettet behandling af gærsvampeinfektioner hos børn med maligne sygdomme.

Antimykotisk profylakse til børn med maligne sygdomme følger protokoller for voksne med tilsvarende maligne sygdomme.

3 Forkortelser

ABPA	Allergisk BronkoPulmonal Aspergillose
ALL	Akut Lymfoblastær Leukæmi
AML	Akut Myeloid Leukæmi
BAL	Bronko-Alveolær Lavage
CNS	Centralnervesystemet
DAE	Discontinuation due to Adverse Event
IA	Invasiv Aspergillusinfektion
IC	Invasiv Candidiasis
IFI	Invasiv Fungal Infektion
GvHD	Graft versus Host Disease
HRCT	High-Resolution Computer Tomografi
HSCT	Hæmatopoetisk StamCelleTransplantation/knoglemarvstransplantation
MDS	MyeloDysplastisk Syndrom
SAE	Serious Adverse Event
SCT	StamCelleTransplantation

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Med udgangspunkt i kommissoriet har RADS vurderet effekt og bivirkninger for lægemidlerne (afsnit 5), der anvendes til behandling af alle hospitaliserede patienter med verificeret systemisk svampeinfektion, samt til profylakse ved patienter med betydende risikofaktorer for at få invasive svampeinfektioner.

Behandlingen af patienterne er vurderet generelt med fokus på gær (*Candida* og kryptokokker) og skimmelsvampe (ofte *Aspergillus*) fordelt på følgende identificerede risikogrupper:

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

Der er udarbejdet selvstændige baggrundsnotater for gruppe 1, 2 og 3. Anbefalinger for antimykotisk behandling til børn (gruppe 4), skønnes at være gennemgående, hvorfor de er tilføjet i alle tre baggrundsnotater.

I dette baggrundsnotat omtales antimykotisk behandling af patienter der er kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensiv terapiafdeling (gruppe 2).

De systemiske svampeinfektioner inddeles i fire behandlingsscenarier for hver af de fire anførte risikogrupper karakteriseret ved følgende:

Profylaktisk behandling: Behandling uden kliniske eller parakliniske tegn på infektion. Anvendes som fokuseret profylaktisk strategi til særlige risikopopulationer.

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

Præemptiv behandling: Behandling hvor risikofaktorer og surrogatmarkører i kombination giver mistanke om svampeinfektion, uden mikrobiologisk dokumentation, se afsnit 13.

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

Målrettet behandling: Behandling på grundlag af dokumenteret mikrobiologisk fund f. eks. fra blod, cerebrospinalvæske eller væske fra abdomen, pleura eller led.

4.2 Patientgrundlag

Antallet af patienter i Danmark med dokumenterede invasive mykotiske infektioner er ca. 500 fungæmier, defineret som gærsvampe i bloddyrknings samt ca. 100 skimmelsvampeinfektioner, oftest i form af lungeinfektioner. Systemiske svampeinfektioner hos kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensiv terapiafdeling forårsages altovervejende af gærsvampe.

Incidensen af candidæmi er i Danmark 9,4/100.000, hvoraf halvdelen forekommer hos intensiv patienter (1).

Blandt intensiv patienter udgør *Candida* ca. 10 % af de positive bloddyrkningsfund (2).

Invasiv svampeinfektion hos kritisk syge patienter skønnes at øge mortaliteten med 30-40 % til samlet ca. 60 % efter 30 dage (3).

Prognosen ved septisk shock og dokumenteret invasiv *Candida* infektion er især koblet til sværhedsgrad af infektion og underliggende sygdom, grad af immundefekt, fokuskontrol og effektiv antifungal behandling (<12 timer fra første positive bloddyrkning) (4-7).

5 Lægemidler

Antimykotika inddeles i de fire grupper: Azoler, echinocandiner, polyener og nucleotid-analoger.

Azoler er i hovedsagen statisk virkende over for svampe og kan administreres både intravenøst og peroralt. Azolerne har forskellige anvendelsesmuligheder mod svampe. Som eksempel kan det nævnes, at fluconazol ikke har effekt over for skimmelsvampe, og kun over for nogle gærsvampe arter. De andre azoler har et bredere gærpektrum og aktivitet over for de fleste *Aspergillus*-arter, samt for visse andre skimmelsvampearter.

Echinocandinerne har fungicid effekt overfor de fleste *Candida* arter. De har nogen og fungi-statisk effekt over for *Aspergillus*, men som hovedregel ingen effekt på andre svampe (f.eks. kryptokokker, eller skimmelsvampe end *Aspergillus*). De er alene tilgængelige til intravenøs administration.

Grundet EMA's restriktion ved anvendelse af micafungin (J02AX05) jf. SPC, hvor det anføres, at micafungin ikke kan anvendes med mindre der ikke er andre valgmuligheder, har RADS vurderet, at det ikke er relevant at inddrage dette echinocandin i aktuelle behandlingsvejledning.

Polyener (amphotericin B) har det bredeste spektrum mod humanpatogene svampe. Ved behandling med amphotericin B ses ofte betydende nyretoksicitet, afhængig af formulering. Liposomal formulering er mindre nyretoksisk end konventionel amphotericin B. Der anvendes kun liposomale formuleringer af amphotericin B til systemisk behandling. Amphotericin B er mykocidalt virkende, og administreres primært intravenøst.

Flucytosin er et nucleotidanalogue. Det anvendes kun som et supplement til svært behandlelige gærinfektioner, som endocarditis og meningitis, pga. god penetration. Flucytosin kan ikke

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

anvendes alene pga. hurtig resistensudvikling. Flucytosin er mykocid og kan administreres både intravenøst og peroralt.

Med hensyn til de forskellige svampes følsomhed for antimykotika henvises til en oversigt i bilag 1.

RADS har vurderet følgende lægemidler:

<u>J02AC</u>	<u>triazol derivater</u>
J02AC01	fluconazol
J02AC02	itraconazol
J02AC03	voriconazol
J02AC04	posaconazol
J02AC05	isavuconazol

<u>J02AX</u>	<u>echinocandiner</u>
J02AX04	caspofungin
J02AX06	anidulafungin

<u>J02AA</u>	<u>polyener</u>
J02AA01	amphotericin B

<u>J02AX</u>	<u>nucleotidanaloger</u>
J02AX01	flucytosin

5.1 Interaktioner

Interaktioner med andre lægemidler er en kendt mulig konsekvens af systemisk svampebehandling og profylakse. Forskel i interaktionspotentiale kan være betydende for vurdering af lægemidternes ligeværdighed.

Med udgangspunkt i lægemidternes produktresumé og *interaktionsdatabasen.dk* pr. september 2015 har RADS gennemgået risiko for interaktioner med følgende lægemiddelgrupper:

- Calcineurininhibitorer (ciclosporin, tacrolimus)
- mTOR hæmmere (everolimus, sirolimus)
- Vinkaalkaloider (bl.a. vinkristin)
- Makrolidantibiotika (særligt erythromycin, clarithromycin)
- Protonpumpehæmmere (særligt omeprazol og esomeprazol)
- Statiner.

Alle triazolderivater (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol) hæmmer cytochrom P450-enzymssystemet i leveren, bl.a. CYP3A4. Azolerne, fraset fluconazol, hæmmer også effluks-transportproteinet P-glycoprotein (PgP). Ved samtidig administration af lægemidler, der omsættes med CYP3A4 eller er substrat for PgP er der risiko for klinisk betydende lægemiddelinteraktioner med forhøjede plasmakoncentrationer (C_{max}) og øget eksposition (AUC) og deraf følgende alvorlige dosisafhængige bivirkninger.

Se bilag 2 for interaktionsrisiko og forholdsregler for de enkelte lægemidler.

Isavuconazol har tilsyneladende færre interaktioner og et lavere interaktionspotentiale end de andre azoler. Der er begrænset publiceret klinisk erfaring med isavuconazol, men data for godt 500 hæmatologiske patienter i et dobbeltblindet randomiseret studie (non-inferiority) mod voriconazol, er tilgængeligt via offentliggjort European Public Assessment Report (EPAR) på Cresemba 2015, og i en nyligt publiceret artikel (4). På denne baggrund er det RADS' vurdering, at der er ligeværdighed mellem azolerne mht. interaktionspotentiale.

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

Echinocandinerne har langt færre interaktioner end azolerne.

Der er ikke beskrevet farmakokinetiske interaktioner for amphotericin B (liposomtalt ej undersøgt).

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

RADS har valgt at beskæftige sig med to overordnede kliniske spørgsmål fordelt på følgende patientgrupper: immunsupprimerede hæmatologiske patienter, kritiske syge, herunder patienter indlagt på intensiv terapiafdeling, transplanterede patienter og børn:

Et klinisk spørgsmål relateret til behandlingsregime i form af profylakse ved såvel gær som skimmel:

- 1) *Er der ligestyrelighed imellem antimykotika (I) indbyrdes og over for placebo (C) til profylakse af systemisk svampeinfektioner (gær/skimmel) hos kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensiv terapiafdeling/børn (P) vurderet på gennembrudsinfektion og bivirkninger (DAE + SAE) (O)?*

Et klinisk spørgsmål relateret til behandling af formodede eller verificerede infektioner med såvel gær (*Candida* og kryptokokker) som skimmel (*Aspergillus*):

- 2) *Er der ligestyrelighed imellem antimykotika (I) indbyrdes (C) til behandling (i form af empirisk, præemptiv, og målrettet) af systemisk svampeinfektioner (gær/skimmel) hos patienter med og uden immunsuppression (P) vurderet på overlevelse/helbredelse og bivirkninger (DAE + SAE) (O)?*

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

De kliniske spørgsmål leder frem til følgende PICO:

Population (P)

- Kritisk syge patienter, herunder patienter indlagt på intensiv afdelinger ved profylakse, præemptiv og empirisk behandling
- Generel målrettet behandling af verificeret invasiv svampeinfektion hos alle typer af patienter
- Børn og neonatale ved profylakse, præemptiv og empirisk behandling ved immunsuppression.

Interventioner (I)

- triazol derivater (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol)
- echinocandiner (casprofungin, micafungin*, anidulafungin)
- polyener (amphotericin B)
- nucleotidanaloger (flucytosin).

Komparatorer (C)

- triazol derivater (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol)
- echinocandiner (casprofungin, micafungin*, anidulafungin)
- polyener (amphotericin B)
- nucleotidanaloger (flucytosin)
- placebo.

Effektmål (O)

- Mortalitet/cure (når muligt som 90 dages mortalitet)
- Morbiditet (breakthrough)
- Bivirkninger (DAE, SAE).

* micafungin er undtagelsesvist inddraget i litteratursøgningen.

Forhold ved valg af effektmål

Vurdering af den kliniske effekt af profylaktisk, empirisk og terapeutisk behandling af invasiv svampesygdhed er kompleks. Et vigtigt effektmål er mortalitet, der ikke kan anvendes isoleret pga. den meget høje ikke-svamperelaterede mortalitet blandt risikogrupperne for invasiv svampesygdhed. Afgørende effektmål er således både overlevelse, respons på behandling eller nedsat hyppighed af svampesygdhed ved profylaktisk behandling samt bivirkninger.

Imidlertid er der ofte betydelige vanskeligheder ved sikker diagnostik/definition af svampesygdhed og vurdering af helbredelse. Ved invasiv candidiasis er sensitiviteten af bloddyrkning ofte lav, især ved dyb invasiv candidiasis. Diagnose af invasiv aspergillose baseret på sikker dyrkning fra normalt sterilt væv er ligeledes svær at opnå.

Sammenligning af effekt imellem forskellige studier er vanskelig på grund af heterogene patientgrupper, forskelle i definitioner af invasiv svampesygdhed og respons samt forskelle i tidspunkter for responsevaluering. Dertil er der igennem de seneste år sket fremskridt og ændringer inden for tidlig diagnose af svampesygdhed (især betinget af CT-scanning og anvendelse af surrogat markører som f.eks. *Aspergillus*-galaktomannan) og på den baggrund klassifikation af svampesygdhed (EORTC klassifikationer - se senere). Dette har medført markante ændringer i nyere kliniske studiers patientpopulationer og vurdering af respons sammenlignet med ældre studier, hvorfor sammenligning af behandlingsrespons på tværs af studier er vanskelig. Ved vurdering af respons anbefaler Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) generelt anvendelse af EORTC kriterier, som omfatter detaljerede kriterier for komplet og partiel respons og behandlingssvigt (5). EORTC kriterier er ikke egnede til ikke-neutropene patienter indlagt på intensive afdelinger. RADS har valgt at benytte samme kriterier som EMA.

Effekten af målrettet behandling kan generelt vurderes som beskrevet i nedenstående klassifikationstabel:

Respons	Kriterier
Succes	
Komplet respons	Overlevelse indenfor en præ-specificeret periode med ophør af alle symptomer, kliniske og radiologiske tegn på sygdom samt mykologisk evidens for eradikation.
Partielt respons	Overlevelse indenfor en præ-specificeret periode, med forbedring af svamperelaterede symptomer, kliniske og radiologiske tegn, samt evidens for clearance i dyrkninger eller reduktion af svampesygdhed, vurderet ud fra kvantitative og validerede markører.
Svigt	
Stabilt respons	Overlevelse indenfor en præ-specificeret periode med mindre eller ingen forbedring i svampesygddommen, men uden evidens for progression.
Progression	Evidens for progressiv svampesygdhed ud fra en blanding af kliniske, radiologiske og mykologiske kriterier.
Død	Død indenfor den præ-specificerede periode, uanset årsag.

Effekten af profylaktisk behandling vurderes ud fra effekt imod gennembruds-svampeinfektion, mortalitet og bivirkninger.

Effekten af empirisk behandling vurderes i reglen ud fra sammensatte endemål, baseret på overlevelse, symptomophør, i tilfælde af invasiv svampeinfektion ved behandlingsopstart: Tilfredsstillende respons på behandling, fravær af gennembrudssvampeinfektion samt bivirkninger, der fører til behandlingsophør.

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

RADS har primært baseret sig på randomiserede kliniske undersøgelser af de vurderede interventioner.

Der er søgt i PubMed for perioden 1. januar 1995 til og med 1. april 2015.

På grund af relativt få randomiserede kliniske undersøgelser af antimykotika evt. sammenlignet med placebo er der inddraget ikke-randomiserede kliniske undersøgelser, studier af diagnostiske muligheder, resistensforhold, ekspertviden samt European Public Assessment Reports (EPARs) for at inddrage nyeste data på området.

Der henvises til bilag 3 mht. anvendte søgestrengte, samt selektionstræer for identificeret litteratur for respektive patientpopulationer.

7 Effekt og bivirkninger

Profylakse til kritisk syge patienter (bilag 4)

Anvendelse af profylaktiske strategier skal begrænses til risikopopulationer (6). Fokuseret profylakse anbefales ved tilstande med gastrointestinal perforation og pankreatitis.

Afgrænsning af risikopopulationer på intensiv afdelinger kan f.eks. gøres ved beregning af koloniseringsindeks (7), svampescore (8) eller ved anvendelse af risiko algoritmer (9).

Anvendelse af profylaktiske strategier er berettiget, hvis incidensen af invasiv candidiasis er høj, f.eks. anbefales det, hvis den kumulative incidens i en speciel subgruppe overstiger 10 % (10).

Abnorm kolonisering med svamp i luftvejene ses hyppigt hos kritisk syge intuberede patienter og er ikke i sig selv indikation for antimykotisk behandling.

De kliniske undersøgelser af området omfatter en række overvejende ældre publikationer med anvendelse af ketoconazol eller fluconazol (11-13). Der foreligger 5 metaanalyser med direkte fokus på profylakse, der på baggrund af en heterogen publikationskontekst fælles konkluderer at incidensen af IFI reduceres. I den nyeste publikation af Playford et al (14) og i en Cochrane (10) baseret på 8 kliniske undersøgelser blev det vist, at profylaktisk behandling med fluconazol hos kritisk syge patienter reducerer forekomsten af IFI og mortaliteten. Anvendelse af echinocandiner i denne kontekst har ikke vist bedre resultater (15).

Delkonklusion: Der findes moderat evidens for anvendelse af fluconazol som profylakse mod *Candida* infektioner til udvalgte kritisk syge risikopatienter, f.eks. med gastrointestinal perforation, pankreatitis eller patienter med lignende betydelige risikofaktorer.

Præemptiv behandling til kritisk syge patienter (bilag 4)

Anvendelse af præemptive strategier fordrer, at populationen afgrænses ved hjælp af risikofaktorer. Risikopopulationen monitoreres med måling af surrogat variable. Der foreligger ikke prospektive undersøgelser, der har dokumenteret effekten af præemptive strategier (16). Da diagnostikken er indirekte opnås ikke svar på agens (frasat T2).

Præemptiv strategi overvejes efter påvisning af surrogat variable, f.eks. *Candida* mannan antistof/antigen og T2 ved *Candida* diagnostik eller galactomannan i BAL-væske og blod ved skimmeldiagnostik.

Risikofaktorer (17)

- Koloniseringsindex $\geq 0,4$
- Invasive katetere (CVK, KAD)
- Bredspektret antibiotikabehandling i mere end 3 dage
- Kirurgi (abdomen, urinveje)
- Mekanisk ventilation
- Nyredysfunktion og dialysebehandling
- Co-morbiditet
- Intensiv indlæggelse i mere end 4 dage.

Surrogatmarkører

- *Candida* mannan antigen/antistof (specifik for *Candida*)
- T2*Candida* (specifik for *Candida*)
- β -d-glucan (*Pneumocystis* samt alle svampe undtagen *Cryptococcus* og *Mucorales*)
- Galactomannan (specifik for *Aspergillus*).

I betragtning af patientgruppens meget høje mortalitet og betydningen af timing anbefales det at indlede antimykotisk behandling, der pga. den høje incidens af non-*Candida albicans* isolater (ca. 45 %) i Danmark skal være et echinocandin mod *Candida* infektioner og voriconazol mod skimmelsvampeinfektioner.

Delkonklusion: Der er lav evidens for anvendelsen af præemptiv behandling rettet mod *Candida* og *Aspergillus* til kritisk syge patienter med risikofaktorer og eventuelt påviste surrogatmarkører. Da konsekvensen af at overse en invasiv svampeinfektion hos kritisk syge patienter kan være fatal for patienten, anbefaler RADS anvendelsen af præemptiv behandling med echinocandin mod *Candida* infektioner og voriconazol mod skimmelsvampeinfektioner til patienter med risikofaktorer og påviste surrogatmarkører.

Empirisk behandling til kritisk syge patienter (bilag 4)

Strategien er typisk knyttet til febrilia i forbindelse med specifikke kirurgiske indgreb kompliceret med lækage fra esophagus og eller mave-tarmkanalen, ved urinvejskirurgi, eller febrilia hos immunkompromitterede patienter med medicinsk sygdom, herunder patienter med hæmatologisk sygdom (febril neutropeni).

Anvendelse af empiriske strategier er uhyre sparsomt videnskabeligt dokumenteret. To studier har ikke kunnet vise signifikant effekt af empiriske strategier (18,19). I betragtning af patientgruppens meget høje mortalitet og betydningen af timing anbefales det at indlede antifungal behandling, der pga. den høje incidens af non-*Candida albicans* isolater (Ca. 45 %) i Danmark skal være et echinocandin.

Delkonklusion: Der mangler evidens for empirisk antimykotisk behandling af kritisk syge patienter. Konsekvensen af at overse en invasiv svampeinfektion hos kritisk syge patienter kan være fatal for patienten, hvorfor RADS anbefaler anvendelsen af empirisk echinocandin behandling til febrile patienter med risiko for svampeinfektion.

Målrettet behandling af verificeret invasiv *Candida* infektion (bilag 4)

Flere randomiserede studier - se bilag 4 - har sammenlignet effekt og bivirkninger af forskellige svampemidler til behandling af invasiv *Candida* infektion.

Candida albicans er som hovedregel følsom for alle azolerne, hvorimod andre *Candida* arter, også kaldet *C. non-albicans* – se bilag 1 – kan have nedsat følsomhed eller være helt resistente for azoler. Derimod er echinocandinerne og amphotericin B oftest aktive imod alle *Candida* arter.

I randomiserede studier (20-26) er der ikke påvist signifikant forskel i mortalitet eller effekt ved sammenligning af azolerne fluconazol, itraconazol eller voriconazol sammenlignet med amphotericin B eller liposomal amphotericin B. Ved sammenligning af amphotericin B eller liposomalt amphotericin B imod echinocandinerne caspofungin, anidulafungin eller micafungin er der heller ikke påvist sikker signifikant forskel i mortalitet (27-30).

Der er signifikant forskel i bivirkninger og generelt har echinocandinerne færre bivirkninger og interaktioner end de andre antimykotiske lægemidler (se bilag 2).

Konventionelt amphotericin B har signifikant højere toksicitet, især nyrepåvirkning, og medfører flere behandlingsophør sammenlignet med fluconazol, voriconazol og caspofungin. Af denne grund er anvendelsen af konventionel amphotericin B generelt forladt og erstattet af liposomalt amphotericin B (AmBisome), som har signifikant færre bivirkninger (bilag 2).

I to studier (28,31) af micafungin imod henholdsvis caspofungin og AmBisome blev der fundet ækvivalent effekt.

I et enkelt afgørende non-inferiority studie af anidulafungin versus fluconazol (32) til behandling af candidæmi, blev der fundet signifikant højere respons (76 vs. 60 %, $p=0,01$), men ingen signifikant forskel i overlevelse. For subgruppen af patienter med *Candida albicans* der var fuldt følsomme for fluconazol, blev der alligevel observeret bedre effekt og clearance ved anidulafungin behandling sammenlignet med fluconazol. Derimod var der ingen signifikant forskel i clearance af *C. glabrata*.

Dette enkelte studie (32) samt eksperimentelle data har medført at flere internationale guidelines anbefaler initial behandling med et echinocandin uanset *Candida* art med fuld følsomhed for azoler. Ikke desto mindre er det kontroversielt, om dette enkelte studie definitivt kan tolkes som at echinocandiner i alle tilfælde er bedre end azoler og har også medført betydelig diskussion omkring hvornår det er "sikkert" at ændre behandling fra et echinocandin, som kun er tilgængelige i intravenøs formulering til et azol, som dels er tilgængelige i oral formulering og dels for fluconazols vedkommende er betydeligt billigere.

Da fluconazol i de fleste tilfælde vil have samme effekt som voriconazol og posaconazol og har færre bivirkninger og interaktioner, er spørgsmålet i praksis oftest valget imellem fluconazol eller et echinocandin og hvornår deeskalering af behandling fra et echinocandin kan foretages. Disse valg afhænger af a priori sandsynligheden for en ikke-azol følsom *Candida* art, samt af sværhedsgraden af kritisk klinisk påvirkning og grad af immunsuppression.

I nylige studier (33-35) har man observeret, at deeskalering fra et echinocandin til intravenøs eller oral azol behandling er sikkert efter 5 dage under forudsætning af følsomt isolat og efter en klinisk vurdering.

Fokus for infektionen og mulighed for sanering af fokus er afgørende for valget af den målrettede antimykotiske behandling ved invasiv gærsvampeinfektion. Echinocandiner penetrerer ikke CNS, hvorfor man ved CNS eller chorioretinitis vil anvende et azol eller liposomal amphotericin B. Ved *Candida*-endocarditis eller implantat/protese relaterede infektioner anbefales primært liposomal amphotericin B, evt. i kombination med flucytosin eller et echinocandin. Ved infektion med *C. parapsilosis* er 1. valg et azol og ikke et echinocandin (se bilag 1).

Med hensyn til valg af et azol til behandlingen af invasive *Candida* infektioner, kan kun anbefales fluconazol og voriconazol, da der endnu ikke foreligger publicerede randomiserede studier med påvist effekt af posaconazol og isavuconazol.

Delkonklusioner:

Der er høj evidens for initial behandling med et echinocandin, da patienter med invasive *Candida* infektioner oftest er kritisk påvirkede, og da der i Danmark er stigende incidens af azol-resistente *Candida* arter i candidæmi.

Deeskalering fra et echinocandin til et azol behandling er sikkert efter 5 dage under forudsætning af isolatet er følsomt for fluconazol, og efter en klinisk vurdering.

Måltrettet behandling af verificeret invasiv aspergillose

Art og resistensbestemmelse er vigtig for optimal behandling, men kan ofte ikke opnås. Invasiv aspergillose forårsages hyppigst af *A. fumigatus*, som hyppigst vil være følsom for amphotericin B, voriconazol, itraconazol, posaconazol eller isavuconazol.

Voriconazol

I mange år var amphotericin B 1. valg til behandling af invasiv aspergillose, men efter at voriconazol i et prospektivt randomiseret studie (36) medførte bedre effekt og overlevelse sammenlignet med konventionelt amphotericin B, har voriconazol været 1. valg ved behandling af invasiv aspergillose. I studiet var 12 ugers mortaliteten ved voriconazol behandling 29 % versus 42 % for amphotericin B, og væsentligt færre bivirkninger ved voriconazol. En del af det dårligere outcome for amphotericin B var baseret på den højere toksicitet.

Isavuconazol

Fornyligt er det bredspektrede azol, isavuconazol, blevet godkendt til behandling af invasiv aspergillose. I et randomiseret non-inferiority studie offentliggjort i EPAR European Public Assessment Report på Cresemba 2015 og i en nyligt publiceret artikel (4) var isavuconazol ækvivalent med voriconazol vurderet på mortalitet, men isavuconazol havde generelt færre bivirkninger og interaktioner end voriconazol. Intravenøs isavuconazol kan anvendes ved svær nyrepåvirkning i modsætning til intravenøs voriconazol, som indeholder cyclodextrin.

Posaconazol

Posaconazol er ikke undersøgt eller godkendt til primærbehandling af invasiv aspergillose, men har indikation som 2. linje- og salvage behandling. Der foreligger solide in-vitro og en del klinisk erfaring med primær posaconazol behandling af aspergillose.

Itraconazol

Itraconazol er registeret til behandling af aspergillose. Biotilgængeligheden af den orale formulering kan være variabel. Følsomheden af flere *Aspergillus* arter for itraconazol er lavere sammenlignet med de andre skimmelsvampe aktive azoler. Der er ekstensiv erfaring med itraconazol til behandling af allergisk bronkopulmonal aspergillose (37).

Liposomt amphotericin B

Liposomt amphotericin B har betydeligt færre bivirkninger og vurderes mere effektivt end konventionelt amphotericin B. Det er ikke blevet sammenlignet direkte med voriconazol i randomiserede studier. I et randomiseret studie (38) af standarddosering versus højdosis dosering af liposomt amphotericin B (AmBisome), blev der fundet en mortalitet på 28 % i standardgruppen versus 41 % i højdosisgruppen. Amphotericin B og liposomt amphotericin B er i flere observationsstudier fundet mindre effektivt sammenlignet med voriconazol ved invasiv aspergillose (39-43). Der ses flere nyretoksiske bivirkninger ved liposomt amphotericin B end ved voriconazol behandling.

Liposomt amphotericin B dækker et bredere spektrum af skimmelsvampearter end azoler.

Echinocandiner

Echinocandiner har generelt mykostatisk og ikke mykocid virkning overfor skimmelsvampe. Echinocandiner passerer ikke blod-hjerne barrieren. Der foreligger mindre studier (44) af caspofungin og micafungin til behandling af invasiv aspergillose som har vist effekt. Der foreligger ingen kliniske data for anidulafungin.

Delkonklusion

Da der er høj evidens for at mortaliteten er lavere ved voriconazol behandling, og der ses væsentligt færre nyretoksiske bivirkninger end for amphotericin B, vurderer RADS at voriconazol skal anbefales som 1. valg ved aspergillose.

Der er høj evidens for at isavuconazol er ligeværdig med voriconazol.

Der er moderat evidens for at itraconazol og voriconazol er ligeværdige i behandlingen af itraconazol-følsomme *Aspergillus* infektioner, men ikke alle arter af *Aspergillus* er itraconazol følsomme.

Posaconazol kan overvejes som 2. linje behandling til posaconazol følsomme skimmelsvampeinfektioner og er i praksis et hyppigt anvendt alternativ til voriconazol, på grund af færre bivirkninger.

Liposomt amphotericin B dækker et bredere spektrum af skimmelsvampe end azoler. Ved mistanke om voriconazol-resistente skimmelsvampe, som f.eks. mucormycosis, foretrækkes amphotericin B som initial behandling.

Evidensen for primær behandling af invasiv aspergillose med echinocandiner vurderes som lav.

Der er høj evidens for anvendelsen af itraconazol som supplerende behandling af allergisk bronkopulmonal aspergillose.

Målrettet behandling af kryptokokker

Ved behandling af kryptokok-meningitis findes der meget høj evidens (45) for at kombinationsbehandling med amphotericin B og flucytosin medfører den højeste effekt og den bedste overlevelse, se bilag 4. Eventuelt med efterfølgende behandling med fluconazol.

Delkonklusion

Der er høj evidens for behandlingen af kryptokok-meningitis med liposomal amphotericin B i kombination med flucytosin. RADS anbefaler stærkt liposomal amphotericin B + flucytosin som 1. valg ved initialbehandling med efterfølgende konsoliderende behandling med fluconazol.

Antimykotisk behandling hos børn

Der er hovedsageligt to grupper børn, hvor svampebehandling, enten som profylakse eller som præemptiv behandling, kan være indiceret: nyfødte og især for tidligt fødte børn samt børn med maligne lidelser, især hæmatologiske sygdomme, i immunosuppressiv behandling. Doseringen af antimykotika til børn er angivet i bilag 5.

A. Neonatale og præmature børn

B. Børn med onkologiske sygdomme.

A. Neonatale og præmature børn

Præmaturo fødte børn og især ekstremt præmature børn er immunkompromitterede. De har en høj frekvens af invasive bakterielle infektioner og har også risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner.

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

Der er imidlertid i Danmark ikke konsensus om anvendelse af svampeprofylakse til ekstremt for tidligt fødte børn.

Ved litteraturgennemgang er der fundet 5 randomiserede undersøgelser alle vedrørende anvendelse af svampeprofylakse til for tidligt fødte og ekstremt for tidligt fødte børn (46-50).

Tre randomiserede studier fandt, at profylakse med enten fluconazol eller nystatin reducerede kolonisationsraten og forekomsten af invasive *Candida* infektioner signifikant, men i samtlige tre studier fandtes en meget høj kolonisationsrate hos patienterne (46,48,49).

Aydemir (46) fandt i et randomiseret studie af 278 for tidligt fødte børn under 1500 gram, at profylakse med fluconazol og nystatin over for placebo resulterede i signifikant færre koloniseringer med *Candida albicans* og færre invasive *Candida* infektioner i de to behandlede grupper. Der var ingen forskel på nystatin og fluconazol. Koloniseringsraten (42 % af alle børn) i dette studie var imidlertid meget højere end vi har erfaring for i Danmark, således at resultaterne ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold.

Et andet studie fra 2001 (49) randomiserede 100 børn under 1000 gram til enten fluconazol eller placebo og fandt ligeledes en signifikant lavere koloniseringsrate og signifikant færre invasive *Candida* infektioner, men også i dette materiale var kolonisationsraten 60 %, hvilket bevirker at resultaterne ikke umiddelbart kan appliceres på danske patienter.

I et placebo-kontrolleret randomiseret dobbeltblindt studie af to doser fluconazol som profylakse over for *Candida* kolonisering og invasive *Candida* infektioner hos 322 børn under 1500 gram fandt Manzoni et al (48), at fluconazol forebyggede svampekolonisering og invasive svampeinfektioner i behandlingsgruppen. Der var ingen forskel i mortalitet mellem grupperne. Imidlertid var svampekoloniseringen i placebogruppen høj (29 %).

To studier har beskrevet effekten af svampeprofylakse i patientpopulationer, hvor frekvensen af invasive svampeinfektioner er relativt lav (47,50).

Benjamin et al (47) udførte et randomiseret blindet studie af placebo over for fluconazol til forebyggelse af død eller invasive svampeinfektioner inden dag 49 hos 361 børn med fødselsvægt under 750 gram. Studiet viste, at der var forskel i frekvensen af invasive svampeinfektioner mellem fluconazol- og placebogruppen (3 % vs. 9 %), men der var ikke forskel i mortalitet mellem grupperne. Studiet kunne ikke støtte anvendelse af fluconazol-profylakse til ekstremt for tidligt fødte børn. Artiklen beskriver ikke kolonisationsraten i patientpopulationen, men frekvensen af invasive svampeinfektioner i denne patientgruppe (9 %) svarer nok meget godt til europæiske/danske forhold.

I Kaufman et al's studie fra 2014 (50) var forekomsten af invasive svampeinfektioner også på et lavt niveau (7,3 %). Studiet var et case control database studie med i alt 526 børn fra 95 forskellige neonatal intensive afdelinger, hvor man sammenlignede forekomsten af invasive svampeinfektioner og mortalitet hos neonatale med en fødselsvægt <1250 gram hos børn, der havde fået fluconazolprofylakse med en case-kontrolgruppe, der ikke havde fået profylakse. Her fandt man en signifikant lavere forekomst af invasiv *Candida* infektion i fluconazol versus placebogruppen (0,8 % vs. 7,3 %). Der fandtes imidlertid ingen forskel i mortalitet eller andre svære komplikationer. Man konkluderede, at fluconazol er effektivt til forebyggelse af invasive *Candida* infektioner også i populationer hvor incidensen af invasive *Candida* infektioner er lav (7,3 %).

Delkonklusion

Der findes kun et enkelt dobbeltblindet placebokontrolleret klinisk studie af svampeprofylakse til ekstremt for tidligt fødte børn, der undersøger en population, der med hensyn til forekomst af invasive svampeinfektioner er nogenlunde sammenlignelig med danske forhold (47).

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

Svampeinfektionsfrekvensen var lavere i fluconazol gruppen, men mortaliteten var den samme. I et andet studie med forhold svarende til Danmark (50) vises sådan set det samme, en signifikant nedsat frekvens af invasive svampeinfektioner i behandlingsgruppen og ingen forskel i mortalitet. RADS vurderer der er meget lav evidens for generel svampeprofylakse til alle ekstremt for tidligt fødte børn.

Der findes ingen randomiserede studier af effekten af målrettet behandling af præmature, der er koloniserede med *Candida*. Ligeledes er der heller ikke fundet randomiserede studier af målrettet svampebehandling til *possible*, *probable* eller *proven* invasive svampeinfektion hos de præmature.

B. Børn med onkologiske sygdomme

Børn der behandles for maligne sygdomme, især maligne hæmatologiske sygdomme, har større risiko for at udvikle en svampeinfektion i behandlingsforløbet. Forekomsten af invasive *Candida* infektioner er beskrevet til at være 5 gange hyppigere end andre invasive svampeinfektioner, men der synes at være en stigende forekomst af *Aspergillus* infektioner og i Danmark synes forekomsten af svære invasive *Aspergillus* infektioner at være steget i forbindelse med anvendelsen af den nyeste NOPHO ALL 2008 protokol. Mortaliteten i forbindelse med invasive *Aspergillus* infektioner er opgjort til ca 50 % (51). Derfor har det været vigtigt at tilrettelægge en svampeprofylakse, der beskytter højrisiko patienter mod både *Candida* og *Aspergillus*, såvel som andre og sjældnere forekommende invasive svampeinfektioner.

I 2011 udarbejdede Dansk Selskab for Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi retningslinjer for profylakse mod og behandling af invasive svampeinfektioner med revision i 2013. Da der kun findes få randomiserede undersøgelser af værdien af svampeprofylakse og behandling hos børn med cancer, blev disse retningslinjer hovedsageligt baseret på 2 oversigtsartikler omhandlende rekommandationer primært til voksne (Update by the Infectious Diseases Society of America IDSA) (52,53).

I den seneste Cochrane analyse af svampebehandling af børn med maligne sygdomme fra 2010 fandtes kun 7 randomiserede kliniske trials hos børn med mistænkt (*possible*), sandsynlig (*probable*) eller påvist (*proven*) invasiv svampeinfektion (54). Heraf sammenlignede de fire studier konventionel amphotericin B med liposomalt amphotericin B (55-58); to studier sammenlignede et echinocandin med liposomal amphotericin B (59), hvoraf det ene kun findes i abstractform (60) og et studie sammenlignede forskellige azoler hos ikke neutropene børn med candidæmi (61). Der fandtes i ingen af disse undersøgelser forskel i mortalitet eller anden behandlingseffekt, herunder gennembrudssvampeinfektioner. Derimod fandtes der som ventet en klart højere toksicitet af konventionel amphotericin B sammenlignet med liposomalt amphotericin B.

Caselli et al (62) foretog et prospektivt randomiseret studie af empirisk svampebehandling af 110 børn med febril neutropeni. Patienterne blev opdelt i en højrisiko og en lavrisikogruppe. I højrisikogruppen randomiseredes den empiriske svampebehandling mellem caspofungin og liposomalt amphotericin B, hvor der ikke fandtes forskel i effekt (feber >37,5 i 48 timer og overlevelse uden invasiv svampeinfektion dag 30). I lavrisikogruppen randomiseredes mellem caspofungin, liposomal amphotericin B og placebo. Her fandtes ingen forskel i effektparametrene. Dette betyder, at empirisk svampebehandling synes at kunne undgås til patienter med lavrisikokriterier for invasiv svampeinfektion (ca. 50 % af de inkluderede patienter).

Der findes ingen randomiserede studier af anvendelse af svampeprofylakse til børn med maligne sygdomme.

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 europæiske guidelines (63), senest opdateret i 2014 (64).

Delkonklusion

Der er ikke fundet forskel i effekten af echinocandin og liposomal amphotericin B imod mistænkt eller dokumenteret gærsvampeinfektioner hos børn med maligne sygdomme, men der ses flere bivirkninger ved liposomal amphotericin B.

Der mangler evidens for anvendelse af svampeprofylakse til børn med maligne sygdomme.

8 Adherence

I valget af systemisk antimykotisk behandling lægges størst vægt på effekten, da systemiske mykoser er forbundet med stor dødelighed. Der skønnes at være høj adherence til antimykotisk behandling, som forklares ved at behandlingen fortrinsvist finder sted under patienters indlæggelser på hospitaler.

9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af produktresuméerne for lægemiddel-håndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS vurderer, at der ikke er nogen faktorer relateret til forhold om håndtering, som taler imod en ligestilling af lægemidlerne. RADS ønsker dog at anmærke følgende forhold vedrørende lægemidlers håndtering:

Orale lægemiddelformer

Ved brug af orale lægemiddelformer skal følgende parametre tages i betragtning:

- Må præparatet knuses, tygges eller knækkes
- Administrationstidspunkt i forhold til måltider
- Mavesækkens syreindhold.

Posaconazol enterotabletter skal sluges hele med vand uafhængigt af måltider, de må ikke knuses, tygges eller knækkes.

Posaconazol oral suspension bør indtages sammen med eller umiddelbart efter et måltid, da føde forøger absorptionen af posaconazol signifikant.

Samtidig administration af H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere bør om muligt undgås, da dette nedsætter absorptionen af posaconazol.

Voriconazol tabletter skal tages mindst 1 time før eller 1 time efter et måltid, da samtidig fødeindtagelse reducerer absorptionen af voriconazol væsentligt. Absorptionen af voriconazol påvirkes ikke af ændringer i mavesyreens pH.

Voriconazol oral suspension skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Itraconazol kapsler skal tages umiddelbart efter et måltid og bør synkes hele. Absorptionen af itraconazol er pH-afhængig; absorptionen falder med stigende pH i mavesækken. Patienter, der har et nedsat syreindhold i mavesækken, bør indtage itraconazol kapsler med sure drikke med højt sukkerindhold. Itraconazol oral opløsning er ikke markedsført i Danmark, men kan med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen udleveres fra sygehusapotek. Den orale opløsning skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Fluconazol kapsler skal sluges hele og absorptionen af fluconazol er ikke afhængig af fødeindtagelse.

Fluconazol oral suspension indtages uafhængigt af fødeindtagelse.

Isavuconazol tabletterne skal sluges hele, de må ikke knuses, tygges, knækkes eller opslæmmes. Samtidig fødeindtagelse påvirker ikke absorptionen af isavuconazol.

Flucytosin tabletter er ikke markedsført i Danmark, men kan med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen udleveres fra sygehusapotek. Flucytosin tabletter kan knuses før indtagelse.

Intravenøse lægemiddelformer

Posaconazol koncentrat til infusionsvæske skal fortyndes med en kompatibel infusionsvæske, som f.eks. kan være isotonisk saltvand, til en koncentration på 1-2 mg/mL før indgift.

Voriconazol findes i to intravenøse formuleringer; som pulver til infusionsvæske og som pulver og solvens til infusionsvæske. Den væsentligste forskel mellem de to formuleringer er, at formuleringen pulver til infusionsvæske tillader at tilsætte hele den ordinerede dosis til samme infusionspose/-flaske, mens formuleringen pulver og solvens til infusionsvæske nødvendiggør, at ved anvendelse af flere hætteglas pulvere skal disse administreres i hver deres sterile infusionspose.

Itraconazol til iv-brug er ikke markedsført i Danmark men kan med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen udleveres fra sygehusapotek. Infusionskoncentratet udfælder, hvis der anvendes et andet fortyndingsmiddel end isotonisk saltvand.

Fluconazol infusionsvæsken er klar til brug, som den foreligger, men kan hvis ønskeligt fortyndes med en kompatibel infusionsvæske.

Isavuconazol fortyndet opløsning skal blandes forsigtigt i infusionsposen, kraftig omrystning af opløsningen skal undgås. Infusionsvæsken skal administreres via et infusions sæt med et rækkefilter (in-line filter) (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm), som er fremstillet af polyethersulfon (PES).

Liposomal amphotericin B er ikke forligelig med saltvand og må derfor hverken opløses eller fortyndes med saltvand eller gives gennem en intravenøs adgang, som tidligere har været anvendt til saltvand, med mindre slangen er skyllet med glucose infusionsvæske. Kan dette ikke lade sig gøre, må præparatet gives gennem en separat slange.

Caspofungin er ikke stabilt i solvens indeholdende glucose, hvorfor der ikke må anvendes glucose til rekonstitution eller fortynding. Begge pakningsstørrelser, 50 mg og 70 mg, skal rekonstitueres med samme mængde vand til injektionsvæsker, hvilket medfører, at koncentrationen af stamopløsningen er forskellig for de to pakningsstørrelser.

Anidulafungin pulver til koncentrat til infusionsvæske kan tage op til 5 minutter om at rekonstituere.

Flucytosin til iv-brug er ikke markedsført i Danmark, men kan med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen udleveres fra sygehusapotek. Infusionsvæsken skal opbevares ved temperaturer mellem 18°C og 25°C også under forsendelsen.

10 Værdier og præferencer

RADS har efter invitation ikke modtaget input fra patientforeningerne: LyLe, Myelomatoseforeningen, og Cystisk fibrose.

RADS lægger på vegne af patientforeningerne vægt på at imødekomme patienters individuelle behov for at opnå maximal compliance i behandlingen, f.eks. kan nogle patienter bedre acceptere at skulle indtage mixtur end tabletter, og omvendt.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Profylakse mod gærsvampeinfektion

RADS anbefaler stærkt fluconazol profylakse til kritisk syge patienter med gastrointestinal perforation, pankreatitis eller patienter med lignende betydelige risikofaktorer.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Fluconazol	400 mg x 1 (1. dag 800 mg x 1) po/iv
Overvej (Svag anbefaling for)	Anidulafungin Caspofungin	100 mg x 1 (1. dag 100 mg x 2), iv 50 mg x 1 (1. dag 70 mg x 1), iv (patienter >80 kg: 70 mg x 1, iv)
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

Præemptiv og empirisk behandling mod gærsvampeinfektion

RADS anbefaler anvendelsen af et echinocandin mod gærsvampe som præemptiv og empirisk antimykotisk behandling af kritisk syge patienter med risikofaktorer og/eller tegn på pågående gærsvampeinfektion.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Anidulafungin eller Caspofungin	100 mg x 1 (1. dag 100 mg x 2), iv eller 50 mg x 1 (1. dag 70 mg x 1), iv (patienter >80 kg: 70 mg x 1, iv)
Overvej (Svag anbefaling for)	Fluconazol	400 mg x1 (1. dag 800 mg x 1) po/iv
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Liposomal Amphotericin B	3 mg/kg x 1, iv
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

Præemptiv og empirisk behandling mod skimmelsvampe infektion

RADS anbefaler anvendelsen af voriconazol som præemptiv og empirisk antimykotisk behandling af kritisk syge patienter med risikofaktorer og/eller tegn på pågående skimmelsvampeinfektion.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Voriconazol	4 mg/kg x 2 (1. dag 6 mg/kg x 2), po/iv
Overvej (Svag anbefaling for)	Liposomal Amphotericin B	3 mg/kg x 1, iv
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

Behandling af dokumenteret gærsvampeinfektion

RADS anbefaler stærkt, at der initialt behandles med et echinocandin som 1. valg ved dokumenteret invasiv candidiasis, og at denne behandling fortsætter i ca. 5 dage og derefter skiftes hvis muligt, efter klinisk vurdering, artsbestemmelse og resistensundersøgelse.

Ved invasiv candidiasis forårsaget af azol-resistente gærsvampe fortsættes echinocandin behandlingen. Liposomal amphotericin B kan overvejes ved den initiale behandling af invasiv *Candida* infektion. Behandlingsvarigheden anbefales at være 2 uger efter sidste positive dyrkningsfund.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80% af populationen (Stærk anbefaling for)	Anidulafungin <i>eller</i> Caspofungin	100 mg x 1 (1. dag 100 mg x 2), iv <i>eller</i> 50 mg x 1 (1. dag 70 mg x 1), iv (patienter >80 kg: 70 mg x 1, iv)
Overvej (Svag anbefaling for)	Liposomal Amphotericin B	3 mg/kg x 1, iv
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Fluconazol Voriconazol	400 mg x 1 (1. dag 800 mg x 1), po/iv 4 mg/kg x 2 (1. dag 6 mg/kg x 2), po/iv
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Echinocandiner ved mistanke om fokus i CNS	

Behandling af dokumenteret azol-følsom gærsvampeinfektion

RADS anbefaler stærkt fluconazol som 1. valg til invasiv candidiasis forårsaget af azol-følsomme gærsvampe, efter 5 dages initial echinocandin behandling.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Fluconazol	400 mg x 1 (1. dag 800 mg x 1), po/iv
Overvej (Svag anbefaling for)	Anidulafungin	100 mg x 1 (1. dag 100 mg x 2), iv
	Caspofungin	50 mg x 1 (1. dag 70 mg x 1), iv (patienter >80 kg: 70 mg x 1, iv)
	Liposomal amphotericin B	3 mg/kg x 1, iv
	Voriconazol	4 mg/kg x 2 (1. dag 6 mg/kg x 2), po/iv
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Echinocandiner ved mistanke om fokus i CNS	

Behandling af mistænkt eller dokumenteret skimmelsvampeinfektion

RADS anbefaler stærkt voriconazol eller isavuconazol, som ligestilles som 1. valg til mistænkt eller dokumenteret aspergillose. Liposomal amphotericin B kan overvejes som 2. valg til behandlingen af aspergillose.

RADS anbefaler ikke rutinemæssig anvendelse af itraconazol, posaconazol eller echinocandiner til mistænkt eller dokumenteret skimmelsvampeinfektioner.

RADS anbefaler svagt imod echinocandiner i behandling ved invasiv aspergillose.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Isavuconazol	200 mg hver 8. time i 48 timer, herefter 200 mg x 1 po/iv
	<i>eller</i> Voriconazol	<i>eller</i> 4 mg/kg x 2 (1. dag 6 mg/kg x 2), po/iv
Overvej (Svag anbefaling for)	Liposomal amphotericin B	3 mg/kg x 1, iv
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Itraconazol	200 mg x 2 (Ved kapsler: 1-7 dage 400 mg x 2), po
	Posaconazol	300 mg x 1 (1. dag 300 mg x 2), po
	Echinocandiner	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Fluconazol	

Itraconazol er 1. valg, når supplerende azolbehandling ved allergisk bronkopulmonal aspergillose er indiceret (gentagne exacerbationer og glukokortikoidafhængig ABPA).

Behandling af kryptokokkose

RADS anbefaler stærkt liposomal amphotericin B i kombination med flucytosin som 1. valg ved initialbehandling af kryptokokkose, med efterfølgende konsolideringsbehandling med fluconazol.

		Dosering dagligt
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Liposomal amphotericin B og flucytosin	3-5 mg/kg, iv og 25 mg/kg x 4, po/iv
Overvej (Svag anbefaling for)	Liposomal amphotericin B og fluconazol	3-5 mg/kg, iv og 800-1200 mg x 1, iv
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Echinocandiner	

Børn (bilag 5)

RADS anbefaler svagt imod generel svampeprofylakse til for tidligt fødte børn.

RADS anbefaler svagt for at anvende et echinocandin som 1. valg, og liposomal amphotericin B som 2. valg ved empirisk og målrettet behandling af gærsvampeinfektioner hos børn med maligne sygdomme.

RADS anbefaler anvendelse af antimykotisk profylakse til børn med maligne sygdomme følger protokoller for voksne med tilsvarende maligne sygdomme.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Systemisk antimykotisk behandling bygger på en del variationer på en række forskellige kliniske forhold. Således er nedenstående sammenligningsgrundlag simplificeret og baseret på et lægefagligt skøn.

Sammenligningsgrundlagene er udarbejdet for 1. valg (anvend), da det udgør 80 % af populationen. Såfremt det enkelte lægemiddel er vægtbaseret er der taget udgangspunkt i en #75 kg patient.

Gærinfektion – præemptiv, empirisk og målrettet

Lægemiddel	Sammenligningsdosis		Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
	1 dag	13 dage		
Anidulafungin	200 mg	100 mg	14 dage	1500 mg
Caspofungin	70 mg	50 mg	14 dage	720 mg

RADS har besluttet at anvende 14 dage som sammenligningsperiode, da klinisk praksis anbefaler 14 dages behandling efter sidste positive bloddyrkningsfund.

Skimmelsvamp – målrettet

Lægemiddel	Sammenligningsdosis		Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
	1 dag	89 dage		
Isavuconazol	600 mg*	200 mg**	90 dage	18.800 mg
Voriconazol	12 mg/kg [#]	8 mg/kg [#]	90 dage	54.300 mg

*i 2 dage, ** i 88 dage

RADS har besluttet at anvende 90 dage som sammenligningsperiode, da det skønnes at være den gennemsnitlige behandlingsperiode.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Systemisk antimykotisk behandling startet på mistanke om svampeinfektioner (empirisk eller præemptiv) bør altid følges af diagnostik for at bekræfte eller afkræfte svampeinfektion. En initial behandling kan med fordel ordineres til få dage, for senere at stoppes eller ændres til målrettet smalspektret behandling. De bedste behandlingsresultater ved invasive svampeinfektioner forudsætter tidligt indsat, korrekt behandling.

Gærsvampeinfektion

Ved mistanke om invasiv gærsvampeinfektion skal der minimum udtages 30 ml blod. Hvis BactAlert-systemet (Merieux, Frankrig) anvendes min. 3 flasker. Hvis BacTech-systemet. (Becton-Dickinson, USA) anvendes, skal der inkluderes en speciel flaske til svampedyrkning. Bloddyrkning bør initialt gentages dagligt og ved fortsat feber under behandling. Ved mistanke om invasiv infektion i væv som normalt er sterilt, skal der så vidt muligt skaffes biopsi, væv og/eller pus til mikroskopi, dyrkning og resistens undersøgelse samt histopatologisk undersøgelse. Bloddyrkning har en sensitivitet på 21-70% og diagnostikken kan derfor med fordel suppleres med detektion af Candida DNA (T2Candida) eller Mannan antigen og antimannan antistof eller beta-D-glucan, som har høj negativ prædiktiv værdi (65,66) (67).

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 med direkte mikroskopi af sekreter/væv (karakteristiske hyphae), og specialdyrkning for svampe samt BAL-galactomannan. Hvis muligt suppleret med transthorakal nålebiopsi eller thoracoskopisk biopsi. Hos den neutropene patient bør der endvidere tages serum galactomannan (68,69).

De tre vigtigste sygdomsmanifestationer udgøres af:

- 1) Invasiv aspergillose
- 2) Kronisk aspergillose og aspergillom
- 3) Allergisk aspergillose.

Invasiv aspergillose giver betydelige diagnostiske problemer og man har i en international konsensus gruppe (68) foreslået kriterier for henholdsvis verificeret/sikker (*proven*), sandsynlig (*probable*) og mulig (*possible*) invasiv svampesygdhed. Disse kategorier er baseret på 3 kriterier: Værtsfaktorer, kliniske manifestationer og diagnostik.

Omend EORTC kriterierne primært blev indført til anvendelse i kliniske og epidemiologiske studier, er kriterierne klinisk nyttige og anvendelige til kræftpatienter.

EORTC- kriterier (68):

Verificeret (*proven*): 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 (*probable*): Værtsfaktor + klinisk kriterium + diagnostisk kriterium

Mulig (*possible*): Værtsfaktor + klinisk kriterium, men uden diagnostisk kriterium.

Nedenstående tabel viser de 3 kriterier:

Værtsfaktor kriterier	Kliniske kriterier	Diagnostiske 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 svampesygdhed</u> Mindst 1 af følgende 3 CT-fund: - Tæt, veldefineret læsion(er) med eller uden halo-tegn - Halv-måne tegn - Kavitet • <u>Tracheobronchitis</u> Ved bronchoskopi fund af tracheobronchial ulceration, noduli, pseudomembran, plaque eller eschar • <u>Sinonasal infektion</u> Røntgen påvist sinuit og mindst 1 af tre følgende fund: - Akut lokaliseret smerte - Nasal sår med sort eschar - Knoglegennemvækst fra sinus • <u>CNS infektion</u> Mindst 1 af følgende 2 fund ved CT/MR: - Fokale læsioner - Meningeal opladning • <u>Dissemineret candidiasis</u> Mindst 1 af følgende 2 tegn påvist inden for 2 uger efter påvisning af candidæmi: - 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: - Tilstedeværelse af svampemateriale foreneligt med skimmel-svamp - Dyrkning af skimmelsvamp (f.eks. <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i>, eller <i>Scedosporium</i> species) • <u>Indirekte tests (detektion af antigen eller cellevægsbestanddele)</u> - Aspergillose: Galactomannan antigen i plasma, serum, BAL væske eller CSF - Ved invasiv svampe infektion (undtagen kryptokokkose 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, (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* (37).

Mikroskopisk undersøgelse

Histopatologisk undersøgelse af væv med anvendelse af speciel farvning for svampe (PAS og sølvfarvning) kan give en formodning om karakteren af svampeinfektion ved en kyndig histopatolog. Morfologi af svampeelementer er afgørende (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. Analysesensitivitet ved konventionel mikroskopi kan forøges markant ved anvendelse af blankophor og flourescens mikroskopi.

Resistensbestemmelse

Dyrkning med arter og resistens undersøgelse bør, om muligt, altid foretages. Hvor *C. albicans* i reglen er fluconazol følsom, er andre *Candida* arter som *C. glabrata* og *C. krusei* oftest eller altid fluconazol resistente. Derfor vil artsidentifikation oftest give en god rettesnor for hensigtsmæssigt behandlingsvalg.

Ved skimmelsvampeinfektion er det sammenlignet med gærsvampeinfektion vanskeligere at opnå korrekt art identifikation, da et stigende antal patienter med invasiv aspergillose behandles for mulig eller sandsynlig infektion snarere end verificeret infektion på baggrund af surrogat markører uden dyrkningsverifikation. Da *A. fumigatus* er hyppigst vil de fleste patienter i denne situation blive behandlet på formodning om denne infektion. Imidlertid er det vigtigt at erindre, at andre *Aspergillus* arter kan være azol eller amphotericin resistente og at der de seneste år er observeret stigende azol resistens i *A. fumigatus* isolater, formentligt som en konsekvens af azol pesticid forbrug i landbruget (70).

Røntgenfund

HRCT scanning er konventionel røntgenundersøgelse langt overlegen ved pulmonal aspergillose. Hos den neutropene patient afhænger de radiologiske fund af tidspunkt for scanningen: Ved tidlig diagnose, er de initiale fund ved invasiv pulmonal aspergillose oftest noduli med eller uden halotegn. Senere i forløbet kan der udvikles hypodense tegn, halvmåne-tegn og egentlige kavitære/destruktive forandringer. Fundene er imidlertid mindre karakteristiske ved infektion hos den ikke neutropene patient. Hvis mistænkt fokus er CNS, sinus el. lign, anbefales CT scanning eller MR scanning af kranie og CNS (68).

Surrogatmarkører for svampeinfektion

Galactomannan

Aspergillus galactomannan antigen verifikation i blod anbefales generelt som screeningsundersøgelse hos neutropene patienter i risiko for invasiv aspergillose. Sensitiviteten falder hos patienter i svampemiddelprofylakse og hos patienter uden neutropeni. Galactomannan verifikation i BAL væske har højere sensitivitet sammenlignet med galactomannan undersøgelse i blod. Den positive prædiktive værdi og især specificitet for galactomannan undersøgelse i blod og BAL-væske er kritisk afhængig af a priori sandsynligheden for invasiv aspergillose. Da forbigående kolonisation af luftvejene er en mulighed,

er cut off værdierne forskellige for blod og BAL væske. Undersøgelsen har en høj negativ prædiktiv værdi (68,69).

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 (68,69).

Aspergillus antistoffer

Aspergillus antistof undersøgelse er et diagnostisk hjælpemiddel hos ikke neutropene patienter med kronisk Aspergillus infektion. Aspergillus antistoffer har især værdi ved mistanke om allergisk aspergillose (68,69).

T2Candida DNA påvisning

T2Candida detekterer DNA fra i alt 9 Candida species inkl. de 5 hyppigste, der tilsammen udgør 94,2 % af candidæmierne i DK (baseret på data fra 2012-13). Sensitivitet og specificitet er 91,1 og 99,4 % (71).

β -1,3 D-glucan

Antigen analyse, der dokumenterer såvel gær- som skimmelsvampe med undtagelse af kryptokokker og zygomyceter. Undersøgelsen har høj negativ prædiktiv værdi i nogle undersøgelser for invasiv candidiasis (68,69). Aktuelt udbydes denne ikke i Danmark.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Biotilgængeligheden for en række af svampemidlerne er ofte variabel på grund af varierende optagelse, metabolisme eller udskillelse, hvilket kan føre til insufficient behandling eller toksicitet. Terapeutisk koncentrationsmåling (TDM) er derfor et nødvendigt "monitoreringsværktøj" for en del af disse svampemidler.

Variation i biotilgængelighed skyldes især for itraconazol og posaconazol, den varierende gastrointestinale optagelse, for voriconazol den uforudsigelige metabolisme, og ved flucytosin variabel renal elimination. For disse stoffer er der påvist sammenhæng mellem koncentrationen i serum og både effekt og toksicitet, for børn og voksne (72). Steady state ved peroral behandling med azoler opnås i reglen først efter 4-5 dages behandling. På nuværende tidspunkt foreligger, der ikke sufficente data for isavuconazol.

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 (dog ikke nødvendigt for fluconazol), indtil relevant niveau og steady state er nået, samt ved ændring af forhold, der kan have indflydelse på serum niveauet. Herefter kan serumkoncentrationen undersøges med større intervaller.

Ved profylaktisk behandling er behovet for regelmæssig TDM mere omdiskuteret, men må generelt anbefales ved profylakse med itraconazol, voriconazol og posaconazol, især ved mistanke om manglende peroral optag og/eller medicin interaktioner (72,73).

Anbefalede serum-koncentrationer ved steady state:

	Profylakse	Målrettet behandling
voriconazol (dalværdi)	Erfaring savnes	1-5,5 µg/mL
posaconazol (dalværdi)	≥0,7 µg/mL	≥1,0 µg/mL
isavuconazol (dalværdi)	Erfaring savnes	Erfaring savnes
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

15 Kriterier for skift af behandling

Der er ingen faste kriterier for skift af behandling, men behandlingen kan skiftes som følge af:

- manglende antimykotisk dækning af aktuelle svampefund af den empiriske eller præemptive behandling,
- gennembrudsinfektion under antimykotisk profylakse
- manglende effekt mod en pågående infektion som kan skyldes farmakokinetiske forhold, som manglende penetration af antimykotikum til fokus
- interaktioner med andre lægemidler, ved bl.a. insufficient terapeutisk niveau (TDM)
- uacceptable bivirkninger
- persisterende fund af svampe i bloddyrkninger eller i prøver fra andre normalt sterile områder, fx fra spinalvæske ved kryptokokkose
- forværring af de radiologiske forandringer (aspergillose).

Det anvendte antimykotika kan ændres fra intravenøs administration til et peroralt præparat, når den infektiøse svamp er identificeret og resistensmønsteret erkendt, et sandsynligt fokus er identificeret og eventuelle intravenøse katetre skiftet, og når patienten ikke er kritisk syg.

Målrettet behandling af IC indledes hos kritisk syge patienter altid med et echinocandin. Ved dokumenteret fluconazol følsomt isolat kan der deeskaleres til fluconazol efter 5 dages behandling med echinocandin ved kliniske tegn på fremgang, vedvarende negative (blod)dyrkningsfund og ikke påviste sekundære svampefoci.

Varigheden af en initial echinocandinbehandling anføres forskelligt i litteraturen. De europæiske guidelines (6) anbefaler 10 døgns echinocandin behandling før deeskalering - hovedsageligt baseret på Reboli studiet (74). I to ny publicerede studier anbefales 5 dogn. Det sikrer en initial behandling med et fungicidt lægemiddel ligesom en eventuel forsinket fremvækst af et sekundært fluconazol resistent isolat næsten er udelukket uden at mindske patientsikkerheden (35,75). Hvis isolatet er *c. parapsilosis* kan deeskalering foretages hurtigere.

16 Kriterier for seponering af behandling

Invasiv candidiasis

Anbefalinger om varigheden af behandling for invasiv candidiasis er ikke baseret på solid evidens, men baseret på retningslinjer fra eksperter og dansk klinisk erfaring.

Behandlingslængden af invasiv candidiasis anses generelt at være til minimum 14 dages behandling efter sidste positive dyrkning, hos patienter uden betydende persisterende neutropeni eller svær immunsuppression (76).

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensive afdelinger inkl. børn.

Tidligt kateterskift og fjernelse af andre potentielt inficerede fremmedlegemer er afgørende for hurtigere sanering af infektion og medfører reduceret mortalitet. Såfremt der udelukkende er tale om kateterassocieret infektion kan behandlingens længde dog oftest begrænses til få dage, efter kateteret er skiftet eller fjernet.

I særlige tilfælde som *Candida*-endokarditis, -endophtalmitis, -osteomyelitis, -mediastinitis, eller ved protese/fremmedlegeme-associeret infektion, hvor protesen eller fremmedlegemet ikke kan fjernes operativt, er den anbefalede behandlingens længde minimum 6 uger og kan i nogle tilfælde være livsvarig, pga. *Candida* biofilmdannelse (77,78).

Invasiv aspergillose

Den optimale behandlingens længde for invasiv aspergillose er ukendt og oftest baseret på et skøn over det kliniske respons under hensyn til graden af svær immunsuppression. Behandling bør udelukkende varetages af eksperter. Oftest anbefales 6-12 ugers behandling, således er behandlingsrespons i de fleste randomiserede studier opgjort efter 12 ugers behandling. I praksis vil en betydelig del af patienter med invasiv aspergillose kræve længere behandling og sekundær *Aspergillus* profylakse, specielt ved fortsat/gentagen immunsuppression/neutropeni. Respons på behandling bør evalueres fortløbende via klinik, radiologisk respons f.eks. ved pulmonal aspergillose gentagne HRCT-scanninger samt om muligt via surrogatmarkører (eks. faldende *Aspergillus* galaktomanan). Graden af immunsuppression er helt afgørende for behandlingsrespons og længde af behandling, hvorfor medikamentelt induceret immunsuppression bør begrænses så meget som muligt (f.eks. dosisreduktion eller seponering af glukokorticoide).

I visse tilfælde er antifungal behandling alene insuffICIENT og adjuverende kirurgi med fjernelse af *Aspergillus* inficeret væv nødvendigt.

Kryptokokkose

Ved kryptokok meningitis, som hyppigst ses ved svær HIV-relateret immunsuppression, anvendes som standard initialt kombinationsbehandling med liposomalt amphotericin B og flucytosin i minimum 2 uger efterfulgt af minimum 8 ugers højdosis fluconazol (400-800 mg/dag) efterfulgt af en lavere dosis af fluconazol (200-400 mg/dag i minimum 6-12 mdr. Ved persisterende immundefekt/lavt CD4-tal fortsættes sekundær fluconazol profylakse i reglen indtil adækvat bedring af immunsuppressionen, f.eks. som følge af HIV-behandling (79).

17 Algoritme

Der henvises til afsnit 11.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der bør foretages kvartalsvise opfølgninger af forbruget af følgende antimykotika, om muligt opdelt efter indikationerne, fordelt på de fem regioner:

- Echinocandiner på intensiv afdelingerne, om muligt fordelt på indikationerne profylaktisk, præemptiv, empirisk, og målrettet behandling.
- Azoler på hæmatologiske afdelinger, om muligt fordelt på profylakse og målrettet behandling af skimmelsvampeinfektioner hos stamcelletransplanterede patienter.
- Echinocandiner på hæmatologisk afdeling, om muligt når anvendt ved neutropen feber.

RADS har valgt disse områder for monitorering af anvendelsen af antimykotisk behandling ud fra hvor behandlingerne har størst klinisk konsekvens og hvor der er det største forbrug.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS baggrundsnotater inkl. behandlingsvejledninger revurderes som udgangspunkt hvert 3. år. Såfremt der indtræder ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af systemisk antimykotika sker det iht. RADS procedure herfor.

20 Referencer

- (1) Mortensen KL, Denning DW, Arendrup MC. The burden of fungal disease in Denmark. *Mycoses* 2015 Oct;58 Suppl 5:15-21.
- (2) 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 Aug 1;39(3):309-317.
- (3) Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003 Nov 1;37(9):1172-1177.
- (4) Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015 Dec 9.
- (5) Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008 Sep 1;47(5):674-683.
- (6) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
- (7) Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994 Dec;220(6):751-758.
- (8) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):730-737.
- (9) Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 2011 Jan;54(1):46-51.
- (10) 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 Apr;57(4):628-638.
- (11) Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF. Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 2003 Jul;31(7):1938-1946.
- (12) Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001 Apr;233(4):542-548.
- (13) Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999 Jun;27(6):1066-1072.

- (14) 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 Jan 25;(1)(1):CD004920.
- (15) Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014 May;58(9):1219-1226.
- (16) Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015 Oct 8;373(15):1445-1456.
- (17) Lam SW, Eschenauer GA, Carver PL. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2009 May;37(5):1580-1593.
- (18) Schuster MG, Edwards JE, Jr, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008 Jul 15;149(2):83-90.
- (19) Albert M, Williamson D, Muscedere J, Lauzier F, Rotstein C, Kanji S, et al. Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study). *Intensive Care Med* 2014 Sep;40(9):1313-1322.
- (20) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994 Nov 17;331(20):1325-1330.
- (21) Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003 May 15;36(10):1221-1228.
- (22) Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic Candida infections in intensive care patients. *Infection* 1996 Nov-Dec;24(6):426-432.
- (23) Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996 Nov;23(5):964-972.
- (24) Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-1442.
- (25) Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 May;16(5):337-345.

- (26) Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Dec;15(12):1107-1112.
- (27) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002 Dec 19;347(25):2020-2029.
- (28) Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007 May 5;369(9572):1519-1527.
- (29) Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, 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):820-826.
- (30) Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr* 2012 Feb;58(1):25-30.
- (31) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007 Oct 1;45(7):883-893.
- (32) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007 Jun 14;356(24):2472-2482.
- (33) Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, et al. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother* 2011 Sep;66(9):2146-2151.
- (34) Bal AM, Shankland GS, Scott G, Imtiaz T, Macaulay R, McGill M. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: a single centre experience. *Int J Clin Pract* 2014 Jan;68(1):20-27.
- (35) Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014 Feb 21;14:97-2334-14-97.
- (36) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):408-415.
- (37) Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy* 2014 Apr 15;4:14-7022-4-14. eCollection 2014.

- (38) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, 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 May 15;44(10):1289-1297.
- (39) Greene RE, Mauskopf J, Roberts CS, Zyczynski T, Schlamm HT. Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Dec 15;64(24):2561-2568.
- (40) Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Ame S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008 Nov 1;47(9):1176-1184.
- (41) Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect* 2011 Dec;17(12):1882-1889.
- (42) Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010 Jun 15;50(12):1559-1567.
- (43) Andes D, Lepak A. Editorial commentary: Antifungal therapeutic drug monitoring progress: getting it right the first time. *Clin Infect Dis* 2012 Aug;55(3):391-393.
- (44) Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010 Jul;45(7):1227-1233.
- (45) Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1291-1302.
- (46) Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Akar M, Sarikabadayi YU, Saygan S, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 May;96(3):F164-8.
- (47) Benjamin DK, Jr, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 May 7;311(17):1742-1749.
- (48) Manzoni P, Monstert M, Agriesti G, Priolo C, Galletto P, Farina D. Neonatal fungal infections: the state of the art. *J Chemother* 2007 Oct;19 Suppl 2:42-45.
- (49) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001 Dec 6;345(23):1660-1666.
- (50) Kaufman DA, Morris A, Gurka MJ, Kapik B, Hetherington S. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a multicenter case-controlled analysis of efficacy and safety. *Early Hum Dev* 2014 Mar;90 Suppl 1:S87-90.

- (51) 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):e1286-94.
- (52) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr, Calandra TF, Edwards JE, Jr, et al. 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.
- (53) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008 Feb 1;46(3):327-360.
- (54) Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Feb 17;(2):CD006343. doi(2):CD006343.
- (55) Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997 Sep;98(3):711-718.
- (56) Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, Graham ML, Morrison VA, Green M, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 May-Jun;22(3):242-246.
- (57) Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999 Aug;18(8):702-708.
- (58) White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998 Aug;27(2):296-302.
- (59) Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, 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):820-826.
- (60) Maertens J, Madero L, Reilly A, Lehrnbecher T, Groll A. A randomized, double blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) versus (vs) liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EAFRx) of pediatric patients (pts) with persistent fever & neutropenia (PFN). Program and abstracts of the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago, USA . 2007(M-621).
- (61) Mondal RK, Singhi SC, Chakrabarti A, M J. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2004 Nov;5(6):561-565.
- (62) Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* 2012 Jul;158(2):249-255.

- (63) Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. 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):709-718.
- (64) Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014 Jul;15(8):e327-40.
- (65) Martinez-Jimenez MC, Munoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2015 Aug;70(8):2354-2361.
- (66) Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED, Balch AH, Zaas AK, Perfect JR, et al. beta-D-glucan surveillance with preemptive anidulafungin for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a randomized pilot study. *PLoS One* 2012;7(8):e42282.
- (67) Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015 Oct 8;373(15):1445-1456.
- (68) Desoubeaux G, Bailly E, Chandanier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect* 2014 Mar;44(3):89-101.
- (69) Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015 Oct;36(5):650-661.
- (70) Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? *Clin Infect Dis* 2015 Oct 20.
- (71) Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015 Mar 15;60(6):892-899.
- (72) Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014 May;69(5):1162-1176.
- (73) Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C, Autmizguine J, Broady R, Garber G, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014 Nov-Dec;25(6):327-343.
- (74) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007 Jun 14;356(24):2472-2482.
- (75) Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin JM, Dupont H, Guillemot D, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* 2015 Nov;41(11):1931-1940.

- (76) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
- (77) Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Jun;46(6):1773-1780.
- (78) Nett JE, Andes DR. Fungal Biofilms: In Vivo Models for Discovery of Anti-Biofilm Drugs. *Microbiol Spectr* 2015 Jun;3(3):10.1128/microbiolspec.MB-0008-2014.
- (79) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 1;50(3):291-322.
- (80) Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011 Sep 30;11:261-2334-11-261.
- (81) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Dellow E, Herbrecht R, et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011 Sep;54(5):e449-55.
- (82) Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015 Mar 1;60(5):713-720.
- (83) Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009 Dec;64(6):1274-1281.
- (84) Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015 Jan 20;162(2):81-89.
- (85) van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997 Jul 3;337(1):15-21.
- (86) Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004 May 29;363(9423):1764-1767.
- (87) Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 2010 Jul 15;51(2):225-232.

(88) Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 1;47(1):123-130.

(89) Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 2007 Feb;4(2):e21.

(90) Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One* 2008 Aug 6;3(8):e2870.

(91) Loyse A, Wilson D, Meintjes G, Jarvis JN, Bicanic T, Bishop L, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2012 Jan 1;54(1):121-128.

(92) Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1291-1302.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Jenny Dahl Knudsen, Formand og overlæge, dr. med., Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden</p> <p>Paw Jensen, Ledende overlæge, Region Nordjylland</p> <p>Bendt Nielsen, Overlæge, dr. med., Region Midtjylland</p> <p>Jens Schierbeck, Overlæge, Region Syddanmark</p> <p>Henrik Friis, Ledende overlæge, Region Sjælland</p> <p>Nanna Reiter, Afdelingslæge, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv medicin</p> <p>Lone Smidstrup Friis, Overlæge, ph.d., Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Allan Rasmussen, Overlæge, Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p>Jannik Helweg-Larsen, Overlæge, dr. med., Dansk Selskab for Infektionsmedicin.</p> <p>Martin Iversen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab</p> <p>Henrik Schrøder, Overlæge, dr.med., Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p>Kirstine Moll Harboe, 1. reservelæge, ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Maiken Cavling Arendrup, Overlæge, ph.d., Statens Seruminstitut</p> <p>Anne Skyggedal, Farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Ulrich Stab Jensen, Overlæge, ph.d., Faglig sekretær, inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Maj 2012	Offentliggørelse (1. vurdering)
1.1	Oktober 2013	Opdateret i overensstemmelse med publiceret ESCMID guidelines
1.2	November 2014	Opdateret i afsnit "Kommentarer til lægemidlerne" med hensyn til omtale af anidulafungin og voriconazol
1.3	Februar 2015	Rettet godkendelsesdatoen fra RADS (side 1) fra 1. okt. 2013 til 27. nov. 2014
2.0	Februar 2016	2. vurdering

23 Bilagsoversigt

- Bilag 1: Det typiske spektrum for følsomhed af svampe overfor antimykotika
- Bilag 2: Interaktioner
- Bilag 3: Søgestrengte og selektionstræer
- Bilag 4: Resultatskemaer fra de anvendte kliniske studier
- Bilag 5: Doseringen af antimykotika til børn

Bilag 1: Det typiske spektrum for følsomhed af svampe for antimykotika

Svampe art	Amphotericin B	Caspofungin	Anidulafungin	Micafungin	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucytosin (kun i kombination med andre midler)
Gærceller									
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Candida glabrata</i>	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+
<i>Candida krusei</i>	+	+	+	+	-	+/-	+/-	+/-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+
Andre <i>Candida</i> sp	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Kryptokokker	+	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Skimmelsvampe									
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	+	+	+	-	+	+	+	-
<i>Aspergillus terreus</i>	-	+	+	+	-	+	+	+	-
<i>Aspergillus flavus</i>	+/-	+	+	+	-	+	+	+	-
<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+	+	-	+/-	+	+	-
<i>Fusarium</i> sp	+/-	-	-	-	-	-	+/-	+	-
Andre skimmelsvampe arter	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	-

+: angiver at arten oftest er følsom;
 +/-: angiver varierende følsomhed;
 -: angiver at der er fænotypisk resistens

Bilag 2: Interaktioner

	Ciclosporin CYP3A4 substrat Hæmmer CYP3A4, PgP og OATP	Tacrolimus CYP3A4 substrat Hæmmer CYP3A4	Everolimus CYP3A4 og PgP substrat Hæmmer PgP	Sirolimus CYP3A4 og PgP substrat
Fluconazol Potent hæmmer af CYP2C9, hæmmer CYP2C19 og CYP3A4.	AUC _{ciclo} ↑ 1,8 gange SPC anbefaler ciclosporin dosisreduktion AUC _{ciclo} fordobles**	Oral: konc _{tacro} ↑ op til x 5 IV: ingen effekt SPC anbefaler tacrolimus dosisreduktion	Ej undersøgt Teoretisk og plausibel interaktion med Konc _{evero} stigning	Konc _{siro} ↑ SPC anbefaler TDM Teoretisk og plausibel interaktion med forventet stigning i konc _{siro} *****
Itraconazol Potent hæmmer af CYP3A4 og PgP	”Forsigtighed” Itraconazol øger konc _{ciclo} ca. 50 % (* AUC _{ciclo} fordobles**	”Forsigtighed” Doseringen af tacrolimus skal reduceres hos næsten alle patienter***	”Anbefales ikke” Ikke undersøgt, forventet stor stigning i konc _{evero} ****	”Forsigtighed” Teoretisk og plausibel interaktion med forventet stigning i konc _{siro} *****
Voriconazol Hæmmer CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4	Cmax _{ciclo} ↑ 13 % AUC _{ciclo} ↑ 70 % Det anbefales at ciclosporindosis halveres når voriconazol beh startes. ”Forsigtighed” AUC _{ciclo} fordobles**	AUC _{tacro} ↑ 221 % Cmax _{tacro} ↑ 117 % Tacrolimus skal reduceres til 1/3	Sandsynlig interaktion Samtidig administration ”anbefales ikke”. Forventet stor stigning i konc _{evero} ****	”Kontraindiceret” AUC _{siro} ↑ x 11 Cmax _{siro} ↑ x 6,6
Posaconazol Potent hæmmer af CYP3A4 og PgP	Posaconazol øger koncentrationen af ciclosporin. Ciclosporindosis bør nedsættes til ca. ¾ af aktuelle dosis og koncentration monitoreres.	AUC _{tacro} ↑ 358 % Cmax _{tacro} ↑ 121 % Tacro skal reduceres til 1/3.	Posaconazol SPC: uden info Forventet stor stigning i konc _{evero} ****	Bør undgås AUC _{siro} ↑ x 8,9 Cmax _{siro} ↑ x 6,7 Sirolimus forhold AUC/dalværdi ændres – usikkerhed om terapeutisk index
Isavuconazol Moderat hæmmer af CYP3A4, inducerer CYP2B6 og UGT	Cmax _{ciclo} ↑ 6 % AUC _{ciclo} ↑ 29 % Forsigtighed TDM og evt. dosisreduktion	Cmax _{tacro} ↑ 42 % AUC _{tacro} ↑ 125 % Forsigtighed TDM og evt. dosisreduktion	Ingen info	Cmax _{siro} ↑ 84 % AUC _{siro} ↑ 65 % Forsigtighed TDM og evt. dosisreduktion

	Vinka-alkaloider CYP3A4 substrat	Statiner CYP3A4 substrat	Makrolider Erythromycin og clarithromycin er CYP3A4 substrater	Protonpumpe-hæmmere
Fluconazol Potent hæmmer af CYP2C9, hæmmer CYP2C19 og CYP3A4.	Ej undersøgt Teoretisk interaktion med øget plasma-koncentration af vinkaalkaloider.	Øget risiko for myopati og rabdomyolyse. Statiner bør seponeres.	Erythromycin kontraindiceret (risiko for forlænget QT)	Konc af omeprazol kan øges, klinisk relevans uafklaret. Ingen data om øvrige PPI'er(*)
Itraconazol Potent hæmmer af CYP3A4 og PgP	"Forsigtighed"	Risiko for myopati og rabdomyolyse Lovastatin og simvastatin kontraindiceret. "Forsigtighed" ved atorvastatin	Konc _{itra} øges ved samtidig behandling med clarithromycin og erythromycin. Anbefaling: forsigtighed	Absorption af itraconazol hæmmes, hvis syreindhold i ventrikel en nedsættes
Voriconazol Hæmmer CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4	Ikke undersøgt. Sandsynlig interaktion Dosisreduktion af vinkristin Eller 48 timer wash-out *	Ikke undersøgt, men sandsynligt, at statinkoncentration øges (CYP3A4substrater: simvastatin, atorvastatin, lovastatin) Overvej reduktion i statin dosis.	Erythromycin og azithromycin undersøgt. Ingen ændringer i Cmax og AUC for voriconazol. Ingen dosisjustering. Erythromycin og vori begge QT-forlængende, mulig øget risiko. *	Cmax og AUC for omeprazol stiger pga. CYP-hæmning. Klinisk relevans uafklaret. Omeprazol dosis > 40 mg halveres.
Posaconazol Potent hæmmer af CYP3A4 og PgP	Posa kan øge koncentrationen af vinkaalkaloider. Kombination bør undgås. Overvej dosisjustering af vincaalkaloider.	Risiko for myopati og rabdomyolyse. Simvastatin, lovastatin og atorvastation er kontraindicerede	Erythromycin og clarithromycin kan øge posaconazol niveauet ved at hæmme PgP.	Ved samtidig administration med PPI reduceres AUC _{posa} og Cmax _{posa} med ca. 40 % pga. reduceret absorption. Samtidig administration bør undgås.
Isavuconazol Moderat hæmmer af CYP3A4, inducerer CYP2B6 og UGT	Ingen studier. Sandsynlig interaktion med stigning i vinkaalkaloid koncentration. Monitorering og evt. dosisreduktion af vinkaalkaloider.	UGT-substrater: Mycophenolat CYP2B6: Cyclophosphamid	Clarithromycin: Isavuconazol koncentration kan stige pga hæmning af CYP3A4, obs for bivirkninger	Esomeprazol og omeprazol uden klinisk betydende ændringer i AUC _{isa} og Cmax _{isa}

Information fra lægemidlernes produktresumé (SPC).

(*) Supplerende fra interaktionsdatabasen.dk

** Sandimmun SPC, *** Prograf SPC, **** Afinitor SPC, ***** Rapamune SPC

Beskrivelse af udtrykkene: kontraindiceret, frarådes, forsigtighed:

- 'Kontraindiceret': Må under ingen omstændigheder administreres sammen med det antimykotiske lægemiddel eller i indtil to uger efter seponering af behandlingen.
- 'Anbefales ikke': Det anbefales at undgå anvendelse af dette lægemiddel under og i indtil to uger efter seponering af behandlingen med det aktuelle svampemiddel, med mindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for bivirkninger. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det at kontrollere for symptomer på øgede eller forlængede virkninger eller bivirkninger af lægemidlet, der giver interaktion, og at stoppe behandlingen eller reducere dosis af dette lægemiddel efter behov. Det anbefales at bestemme plasmakoncentrationen efter behov.
- 'Forsigtighed tilrådes': Ved samtidig administration anbefales det at kontrollere patienterne nøje for symptomer på øgede eller forlængede virkninger eller bivirkninger til det lægemiddel, der giver interaktion, og om nødvendigt reducere doseringen af lægemidlet. Det anbefales at bestemme plasmakoncentrationen efter behov.

	Tacrolimus	Sirolimus Everolimus	Ciclosporin	Vinkaalkaloider Statiner Makrolider Protonpumpehæmmere
Caspofungin	AUC ↓ 20 % Dalværdi (tacro) ↓ 26 % Kan være klinisk betydende Anbefaling: Standardbehandling med tacrolimus inkl. TDM		AUC (caspo) ↑ 35 % Forbigående stigning i levertal CIA konc. påvirkes ikke	
Micafungin		AUC _{siro} ↑ 21 % "Forsigtighed"		
Anidulafungin			Klinisk ubetydende stigning (20 %) i anidula-konc.	Interaktionsstudier har IKKE fundet dosisjustering påkrævet ved nogen coadministration af lægemidler
Amphotericin B*			Øget risiko for nefrotoksicitet	

* Der er ikke udført interaktionsstudier med liposomal amphotericin B

Bilag 3: Søgestreng og litteraturflow

Søgestreng - Kritisk syge

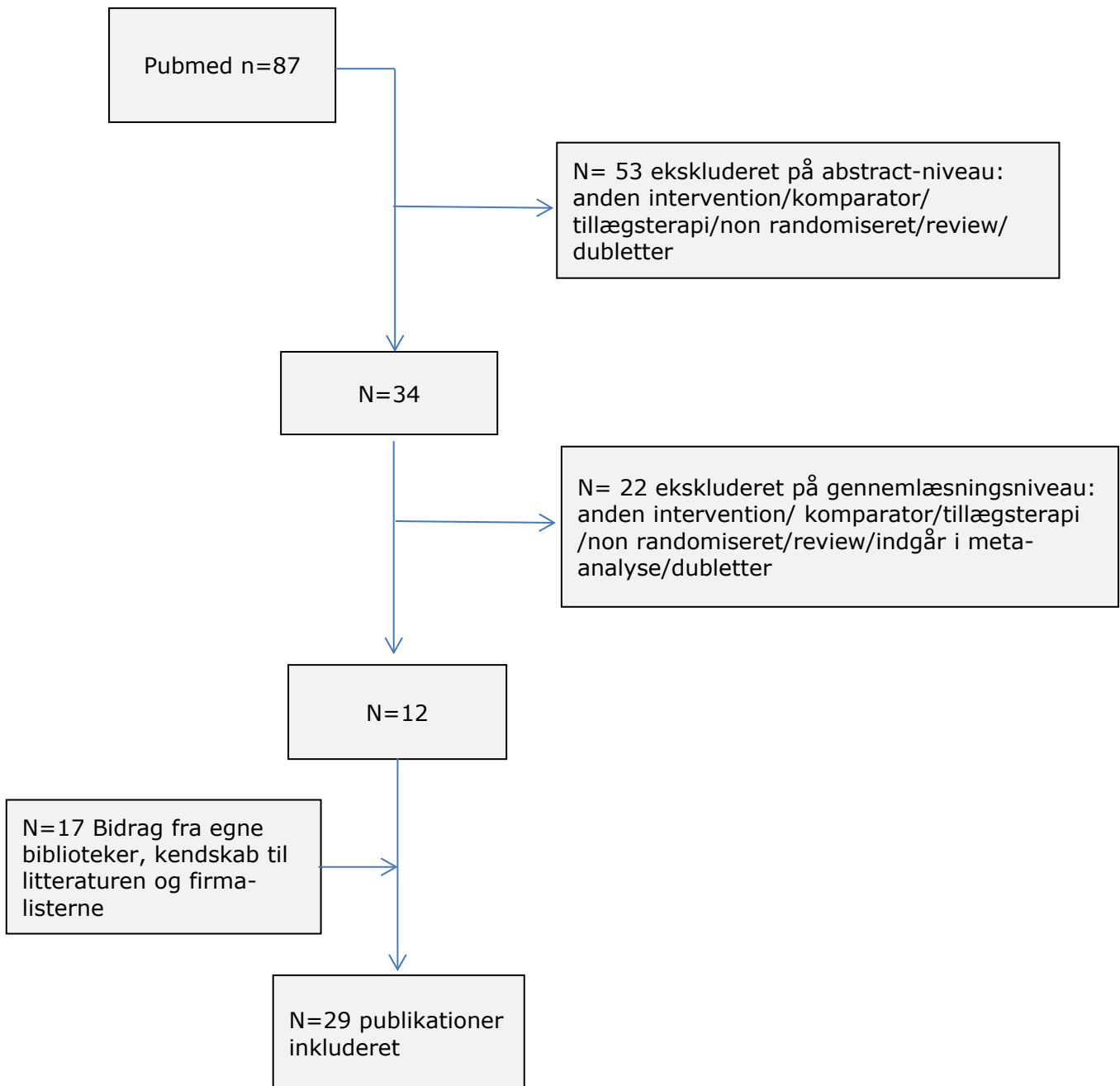
2005.01.01 – 2015.04.01.

Search (((((((((((((((("critical illness"[MeSH Terms]) OR "critical illnesses")) OR "critically ill") OR "critical care"[MeSH Terms]) OR "intensive care"[MeSH Terms]) OR "intensive care units"[MeSH Terms]))) NOT (("selective digestive decontamination" OR "selective digestive decontamination sdd"))) NOT "selective oral decontamination")) AND (((((((((((((((("antifungal agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR antimycotic agents) OR "candidiasis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "meningitis, cryptococcal/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "echinocandins/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("caspofungin" OR "caspofungin therapy")))) OR (((("anidulafungin" OR "anidulafungin therapy")))) OR (((("micafungin" OR "micafungin therapy")))) OR "fluconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "itraconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "voriconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("posaconazole" OR "posaconazole therapeutic drug")))) OR "amphotericin b/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "flucytosine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "isavuconazole")) AND (((("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]))) Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2015/04/01; Humans; English

1995.01.01-2004.12.31

Search (((((((((((((((("critical illness"[MeSH Terms]) OR "critical illnesses")) OR "critically ill") OR "critical care"[MeSH Terms]) OR "intensive care"[MeSH Terms]) OR "intensive care units"[MeSH Terms]))) NOT (("selective digestive decontamination" OR "selective digestive decontamination sdd"))) NOT "selective oral decontamination")) AND (((((((((((((((("antifungal agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR antimycotic agents) OR "candidiasis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "meningitis, cryptococcal/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "echinocandins/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("caspofungin" OR "caspofungin therapy")))) OR (((("anidulafungin" OR "anidulafungin therapy")))) OR (((("micafungin" OR "micafungin therapy")))) OR "fluconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "itraconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "voriconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("posaconazole" OR "posaconazole therapeutic drug")))) OR "amphotericin b/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "flucytosine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "isavuconazole")) Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1995/01/01 to 2004/12/31; Humans; English

Litteraturflow - Kritisk syge:



Søgestrengene – Måltrettet beh.

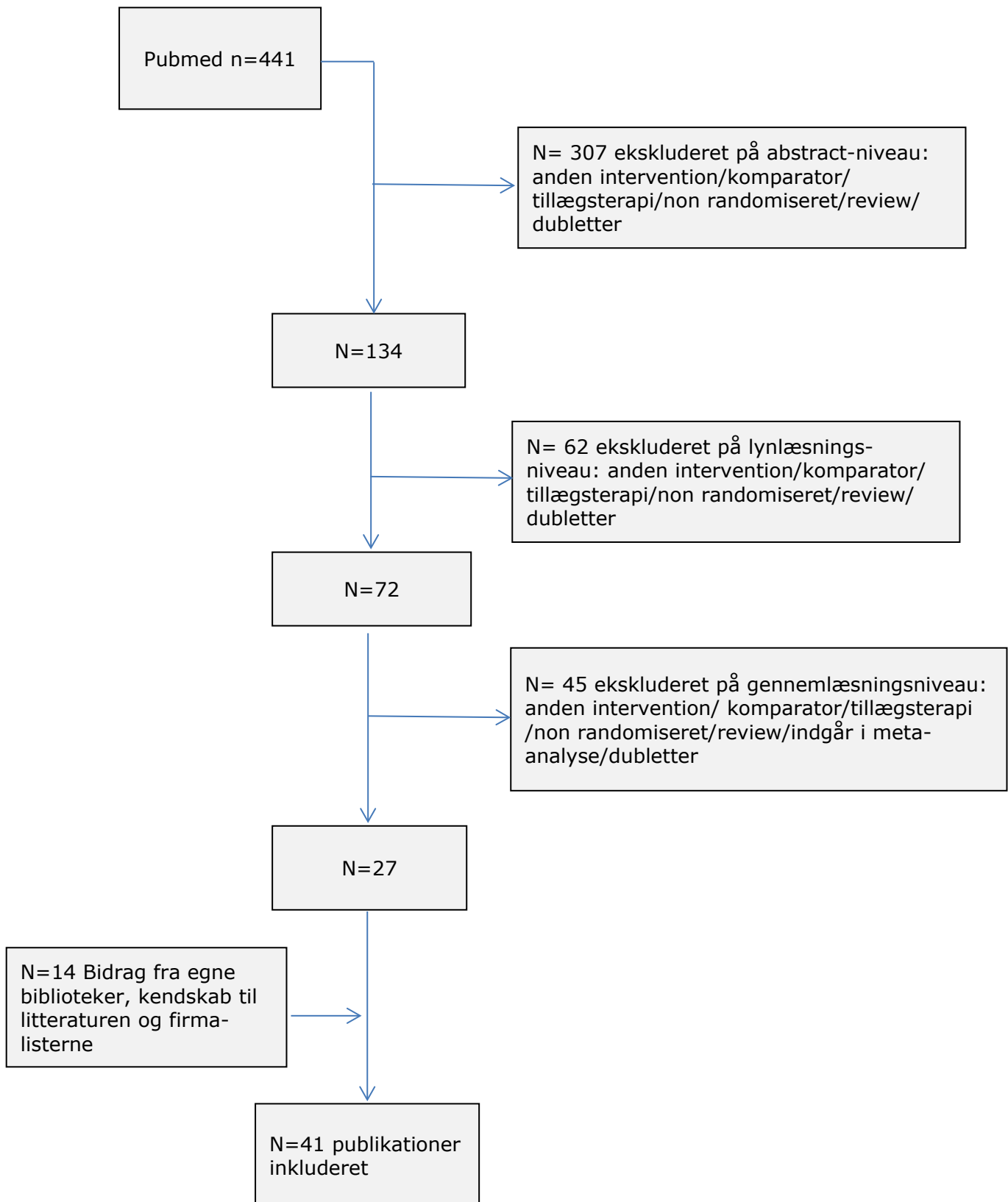
2005.01.01 – 2015.04.01.

Search (((((((((((((((((((((((("invasive fungal infection") OR (((("invasive yeast infection" OR "invasive yeast infections")))) OR (((("invasive mould infection" OR "invasive mould infections")))) OR (((("invasive mold infection" OR "invasive mold infections")))) OR ((("candidemia"[MeSH Terms]) OR "candidaemia")) OR "candidiasis"[MeSH Terms]) OR ((("fungemia"[MeSH Terms]) OR "fungaemia")) OR "cryptococcosis"[MeSH Terms]) OR "cryptococcal meningitis") OR "aspergillosis"[MeSH Terms]) OR "mucormycosis"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary"[MeSH Terms]) OR "fusariosis"[MeSH Terms]) OR "zygomycosis"[MeSH Terms])) NOT "topical") NOT "vaginal candidiasis") NOT "vaginosis") NOT "vaginitis"[MeSH Terms]) NOT "vulvovaginitis"[MeSH Terms]) NOT "vulvovaginal") NOT "keratitis"[MeSH Terms]) NOT "stomatitis"[MeSH Terms]) NOT "oral candidiasis")) AND (((((((((((((((((((("antifungal agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR antimycotic agents) OR "candidiasis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "meningitis, cryptococcal/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "echinocandins/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("caspofungin" OR "caspofungin therapy")))) OR (((("anidulafungin" OR "anidulafungin therapy")))) OR (((("micafungin" OR "micafungin therapy")))) OR "fluconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "itraconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "voriconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("posaconazole" OR "posaconazole therapeutic drug")))) OR "amphotericin b/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "flucytosine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "isavuconazole")) AND (((("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab])))) Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2015/04/01; Humans; English

1995.01.01-2004.12.31

Search (((((((((((((((((((((((("invasive fungal infection") OR (((("invasive yeast infection" OR "invasive yeast infections")))) OR (((("invasive mould infection" OR "invasive mould infections")))) OR (((("invasive mold infection" OR "invasive mold infections")))) OR ((("candidemia"[MeSH Terms]) OR "candidaemia")) OR "candidiasis"[MeSH Terms]) OR ((("fungemia"[MeSH Terms]) OR "fungaemia")) OR "cryptococcosis"[MeSH Terms]) OR "cryptococcal meningitis") OR "aspergillosis"[MeSH Terms]) OR "mucormycosis"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary"[MeSH Terms]) OR "fusariosis"[MeSH Terms]) OR "zygomycosis"[MeSH Terms])) NOT ((("topical") NOT "vaginal candidiasis") NOT "vaginosis") NOT "vaginitis"[MeSH Terms]) NOT "vulvovaginitis"[MeSH Terms]) NOT "vulvovaginal") NOT "keratitis"[MeSH Terms]) NOT "stomatitis"[MeSH Terms]) NOT "oral candidiasis")))) AND (((((((((((((((((((("antifungal agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR antimycotic agents) OR "candidiasis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "meningitis, cryptococcal/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "echinocandins/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("caspofungin" OR "caspofungin therapy")))) OR (((("anidulafungin" OR "anidulafungin therapy")))) OR (((("micafungin" OR "micafungin therapy")))) OR "fluconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "itraconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "voriconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("posaconazole" OR "posaconazole therapeutic drug")))) OR "amphotericin b/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "flucytosine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "isavuconazole")) Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1995/01/01 to 2004/12/31; Humans; English

Litteraturløbe – Målrettet beh.



Søgestreng - børn

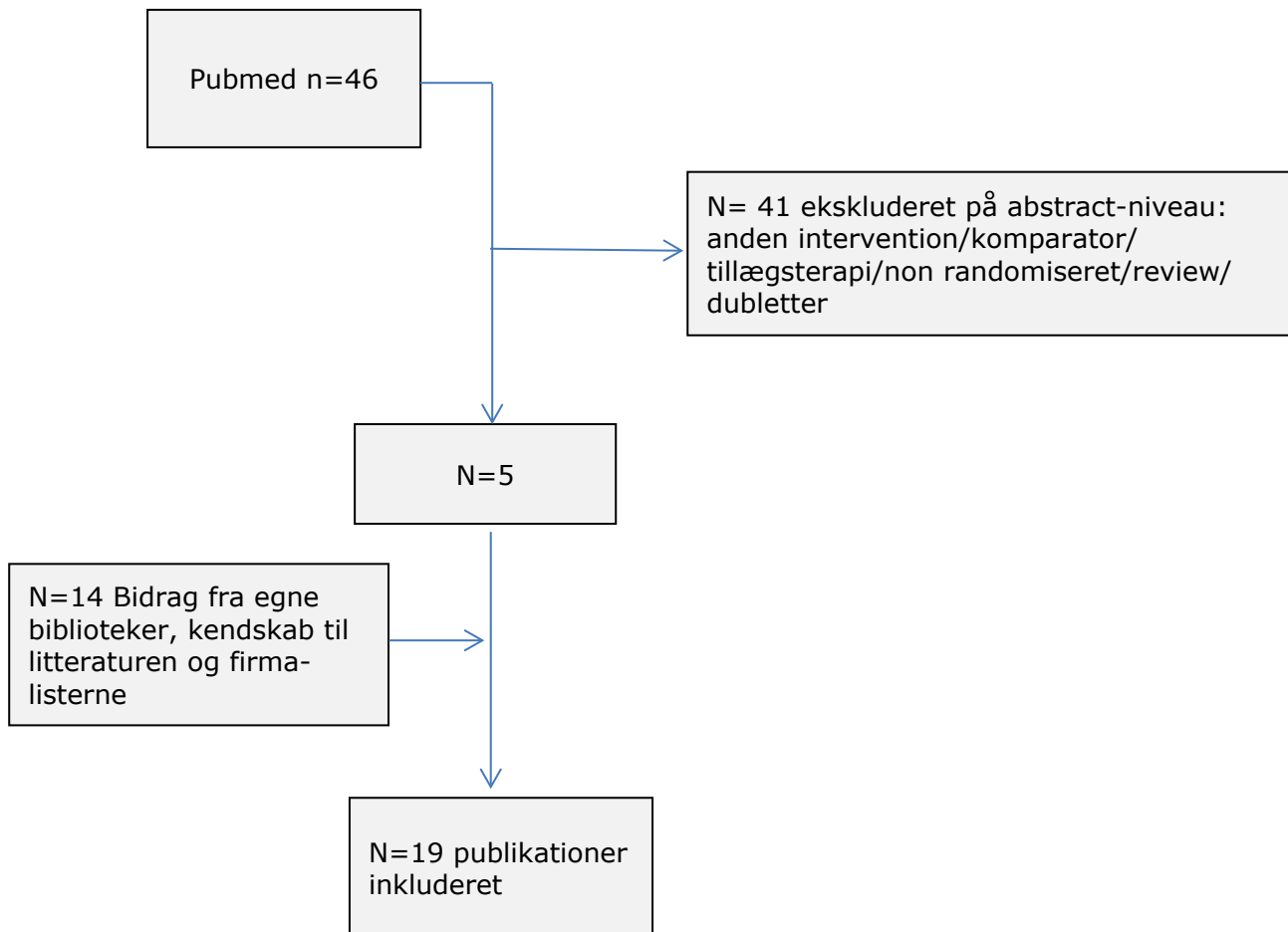
2005.01.01 – 2015.04.01.

Search (((((((("neonatal") OR "new born") OR "low birth weight"))))) AND (((((((((((((((("antifungal agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR antimycotic agents) OR "candidiasis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "meningitis, cryptococcal/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "echinocandins/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("caspofungin" OR "caspofungin therapy")))) OR (((("anidulafungin" OR "anidulafungin therapy")))) OR (((("micafungin" OR "micafungin therapy")))) OR "fluconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "itraconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "voriconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("posaconazole" OR "posaconazole therapeutic drug")))) OR "amphotericin b/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "flucytosine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "isavuconazole")) AND (((("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]))) Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2015/04/01; Humans; English

1995.01.01-2004.12.31

Search (((((((("neonatal") OR "new born") OR "low birth weight"))))) AND (((((((((((((((("antifungal agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR antimycotic agents) OR "candidiasis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "meningitis, cryptococcal/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "aspergillosis, allergic bronchopulmonary/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "echinocandins/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("caspofungin" OR "caspofungin therapy")))) OR (((("anidulafungin" OR "anidulafungin therapy")))) OR (((("micafungin" OR "micafungin therapy")))) OR "fluconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "itraconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "voriconazole/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (((("posaconazole" OR "posaconazole therapeutic drug")))) OR "amphotericin b/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "flucytosine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "isavuconazole")) Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1995/01/01 to 2004/12/31; Humans; English

Litteraturflow – børn:



Bilag 4: Resultater på kritiske effektmål

Tabel 1a: Candidæmi – Profylakse

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Morbiditet - Break through Incidence of proven and probable IC MITT	Morbiditet - Break through Incidence of proven IC MITT	Mortalitet Death through end of study MITT	Bivirkninger AE, SAE, SAE (related to study drug)
Lægemiddel Caspofungin vs Placebo						
Ostrosky-Zeichner Clin Infect Dis 2014 (15)	Caspofungin, SD	117	(10/102) 9,8 %		(24/102) 20,5 %	106/117 90,6 % 33/117 28,2 % 1/117 0,9 %
	Placebo	102	(14/84) 16,7 %		(16/102) 15,7 %	87/102 85,3 % 28/102 27,5 % 0/102 0 %
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,14	P=0,11	P=0,39	P=ns P=ns P=ns

Fortsættes...

Tabel 1a: Candidæmi – Profylakse, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Morbiditet Break through Proven fungal infection	Morbiditet Multiple organ failure	Mortalitet 30 dages mortalitet	Bivirkninger
Lægemiddel Fluconazol vs Placebo						
Jacobs Crit Care Med 2003 (11)	Fluconazol iv 200 mg during the course of their septic shock	32 Abd 14 pulm 18	0	Abd 1,7 ± 0,2 Pulm 1,9 ± 0,3	7 (22 %) Abd 2 (14 %) Pulm 5 (28 %)	Ingen data
	Placebo during the course of their septic shock	39 Abd 20 Pulm 19	1	Abd 2,8 ± 0,2 Pulm 2,2 ± 0,2	21 (54 %) Abd 13 (65 %) Pulm 8 (42 %)	Ingen data
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P<0,001 P=ns	P=0,015 P=0,013 P=0,495	

Fortsættes...

Tabel 1a: Candidæmi – Profylakse, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Morbiditet Break through Proven fungal infection	Mortalitet ICU mortalitet	Bivirkninger
Pelz Ann Surg 2001 (12)	Fluconazol, (800 load) 400 mg po during the ICU stay or to empirical treatment	117 (MITT)	11 7+4, som var inficeret inden randomisering	14	Ingen data
	Placebo during the ICU stay	121 (MITT)	20	16	Ingen data
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		RR 0,45; 95 % CI 0,21–0,98	RR 0,73; 95 % CI 0,41–1,32	
Eggimann Crit Care Med 1999 (13)	Fluconazol, 400 mg iv until resolution of the underlying surgical condition	23	1 (4 %) 2 (8 %) én fik kateter sepsis	7 (30 %)	Ingen data
	Placebo until resolution of the underlying surgical condition	20	7 (35 %)	10 (50 %)	Ingen data
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		Peritonitis RR 0,12; 95 % CI 0,02–0,93 P=0,02 Overall RR 0,25; 95 % CI 0,06–1,06 P=0,06	P=0,23	

Tabel 1b: Candidæmi – Empirisk behandling

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter MITT	Morbiditet Max SOFA	Morbiditet ICU LOS	Mortalitet 28 dage, Hospital, 90 dage	Bivirkninger
Lægemiddel Anidulafungin/Fluconazol vs placebo						
Albert Intensive Care Med 2014 (19)	Anidulafungin, 200/100 mg Fluconazol, mean 400 mg	31	5,9 +- 3,6	13 [8,0-28,0]	7/31 22,6 % 7/31 22,6 % 10/31 32,3 %	Ingen data
	Placebo	29	5,9 +- 3,3	11,5 [8,0-20,0]	6/29 20,7 % 7/29 24,1 % 7/29 24,1 %	Ingen data
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,95	P=0,35	P=0,86 P=0,89 P=0,49	

Fortsættes...

Tabel 1b: Candidæmi – Empirisk behandling, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter, MITT	Morbiditet Composite endpoint (feberfri, ingen IFI, ingen discontinuation grundet toxicitet, intet behov for non-study antifungal behl.)	IFI	Mortalitet 30 dage All-cause	Bivirkninger AE
Lægemiddel Fluconazol vs Placebo						
Schuster, Ann Intern Med 2008 (18)	Fluconazol, 800 mg i 2 uger	122	44/122 (36 %)	1 (0,8 %)	29 (24 %)	7 (5 %)
	Placebo i 2 uger	127	48/127 (38 %)	6 (4,7 %)	22 (17 %)	10 (7 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,78	P=0,12	P=0,23	P=ns

Tabel 2: Candidæmi – målrettet behandling

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Candidæmi Clearence EOT	Succesful outcome- MITT	ITT succes	Mortality	Safety
Rex, NEJM, 1994 (20)	Fluconazol, 400 mg x1 7 dage iv- herefter po	103 (MITT)	88 (85 %)	71 (70 %)	81 (72%)	41 (40 %)	Ingen data
	Amphotericin B, 0,5-0,6 mg/kg iv i 7 dage- herefter x 3/uge	103 (MITT)	91(88 %)	81 (79 %)	89 (80%)	34 (33 %)	Ingen data
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,22		P=0,2	
Rex, CID, 2003 (21)	Fluconazol, 800 mg x1	107 (MITT)	89 (83 %)	60 (56 %)		42 (39 %)	Drugrelated AE 10 (9 %) Nyrepåvirkning 3 %
	Fluconazol, 800 mg x 1 + Amphotericin B, 0,,6-0,7 mg/kg	112 (MITT)	105 (94 %)	77 (69 %)		45 (40 %)	Drugrelated AE 9 (8 %) Nyrepåvirkning 23 %
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,043		P=0,89	

Fortsættes...

Tabel 2: Candidæmi – målrettet behandling, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Candidæmi Clearence EOT	Succesful outcome- MITT	ITT succes	Mortality	Safety
Abele-Horn, Infection, 1996 (22)	Fluconazol, 400 mg dag 1- herefter 200 mg x 1	36	48 %	67 %	Cure: 56 %	13 (36 %)	Nyrepåvirkning 0 (0 %)
	Amphotericin B + 5FU (1,0-1,5 mg/kg + 3 x 2,5 g)	36	83 %	69 %	Cure: 61 %	14 (36 %)	Nyrepåvirkning 11 (31 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P<0,001				
Annaissie, CID,1996 (23)	Fluconazol, 400 mg x 1	75	np	44 (66 %)		End of therapy: 66 (88%)	Drugrelated AE 4 (5 %) Nefrotox 1 (1 %)
	Amphotericin B, 25-50 mg	67	np	48 (64 %)		End of therapy: 58 (87 %)	Drugrelated AE 28 (35 %) Nefrotox 22 (28 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi						

Fortsættes...

Tabel 2 Candidæmi – målrettet behandling, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Candidæmi Clearence EOT	Successful outcome- MITT	ITT succes	Mortality	Safety
Mora-Duarte, NEJM,2002 (27)	Caspofungin, SD	114	100 (93 %)	MITT= 109 79 (73 %)		39 (34 %)	Discont. AE 3 (2,6 %)
	Amphotericin B, 0,6-1,0 mg/dag	125	105 (92 %)	MITT: 115 71 (62 %)		38 (30 %)	Discont. AE 29 (23,2 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/p-værdi			P=0,09		P=0,23	P=0,0003
Kullberg, Lancet,2005 (24)	Voriconazol, SD	248	D14: 195/201 (97 %)	101 (41 %)		88 (36 %)	SAE 125/272 (46 %) Discont AE 150/272 (55 %)
	Amfotericin B/fluconazol, SD	122	D14: 102/102 (100 %)	50 (41 %)		51 (42 %)	SAE 74/131 (57%) Discont AE 72/131 (55%)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/p-værdi			P=0,25		P=0,23	SAE: P=0,048 Discont AE: P=0,972
Phillips, EurJMID,1997 (25)	Fluconazole, 800mg dag 1 - 400 mg	ITT: 50 MITT: 42	42 (84 %)	N=42 24 (57 %)	25 (50 %)	19 (38 %)	Nyrepåvirkning 10 (19 %)
	Amphotericin B, 0,6 mg/kg	ITT: 53 MITT: 42	50 (94 %)	N=42 26 (62 %)	31 (58 %)	18 (34 %)	Nyrepåvirkning 23(43 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/p-værdi			P=0,66		P=0,82	P=0,014

Fortsættes...

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling af kritisk syge på intensive afdelinger inkl. børn. Bilag 4

Tabel 2: Candidæmi – målrettet behandling, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Candidæmi Clearance EOT	Succesful outcome- MITT	ITT succes	Mortality	Safety
Kuse, Lancet, 2007 (28)	Micafungin, SD	202	184 (91 %)	183 (74 %)	181 (90 %)	106 (40 %)	SAE 11/264 (4,2 %) Discont 13/264 (4,9 %)
	AmBisome, SD	290	174 (92 %)	172 (70 %)	170 (90 %)	108 (40 %)	SAE 20/267 (7,5 %) Discont 24/267 (9,0 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,27		P=0,94	SAE: P=0,138 Discont: P=0,087
Pappas, CID, 2007 (31)	Micafungin, 100 mg	191	180 (94 %)	146 (76 %)		58/200 (30 %)	Discont AE: 5 (2,5 %)
	Micafungin, 150 mg	199	176 (88 %)	142 (71 %)		67/202 (33 %)	6 (3,0 %)
	Caspofungin, SD	188	170 (90 %)	136 (72 %)		51/193 (26 %)	Discont. AE 7 (3,6 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,36		P=0,19	

Fortsættes...

Tabel 2: Candidæmi – målrettet behandling, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Candidæmi Clearance EOT	Succesful outcome- MITT	ITT succes	Mortality	Safety
Reboli, NEJM+ BMC ID, 2007/2011 (32,80)	Anidulafungin, SD	127	119 (94 %)	iv-end: 96 (76 %)		29 (23 %)	Discont AE 7 (treatment related 1)
	Fluconazol, (800 dag 1)- 400 mg x 1	118	101 (86 %)	iv-end: 71 (60 %)		37 (31 %)	Discont AE 7 (treatment related 4)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,01		P=0,13	
Driessen, Ped Inf Dis J, 1996 (26)	Fluconazol, 10 mg- herefter 5 mg x 1	12	nr			4 (33 %, dag 30)	Ingen data
	Amphotericin B, 1 mg/kg	11	nr			5 (45 %, dag 30)	Ingen data
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi						

Fortsættes...

Tabel 2: Candidæmi – målrettet behandling, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Candidæmi Clearance EOT	Succesful outcome- MITT	ITT succes	Mortality	Safety
Queiroz-Telles, PedInfDisJ,2008 (29)	Micafungin, 2 mg/kg < 40 kg 100mg > 40 kg	48 (MITT)	38 (84 %)	35 (73 %)		13 (24 %)	Discont treatmentrelated AE: 2/52 (3,8 %)
	AmBisome, 3 mg/kg	50 (MITT)	38 (84 %)	38 (76 %)		13 (24 %)	Discont treatmentrelated AE: 9/54 (16,7 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi						
Mohamed, J. Trop. Ped, 2012. (30)	Caspofungin, 2 mg/kg	15	np		13/15 (87 %)	1 (7 %)	Discont. 0
	Amphotericin B, 1 mg/kg	17	np		5/12 (42 %)	3 (18 %)	Discont. 5 (29,4 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi				P=0,04	P=0,6	

Tabel 3: Invasiv Aspergillose

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Proven Probable Invasiv aspergillosis	Successful outcome-MITT	Mortalitet	Safety
Cornely,CID+ Mycoses,2007 and 2011 Phase III, RCT (38,81)	AmBisome, 5 mg/kg	107	Probable/proven: 45 Possible: 62	42 % 48 %	42 % 18 %	Discont. 20 % Nefrotox:14 %
	AmBisome, 10 mg/kg	94	Probable/proven:38 Possible: 56	40 % 56 %	50 % 35 %	Discont. 32 % Nefrotox:31 %
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,65	P>0,05	P=0,035 P<0,01
Herbrecht, NEJM +CID, 2002 and 2015. Phase III, RCT (36,82)	Voriconazole, SD	179	Probable/proven: 124 Possible: 55	<u>Favourable Response</u> 53 %	26 %	SAE 26 (13,4 %)
	Amphotericin B, 1-1,5 mg	164	Probable/proven: 113 Possible: 51	<u>Favourable Response</u> 32 %	41 %	SAE 45 (24,3 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P<0,0001	HR: 0,57 [95 % CI, 0,39–0,82] P<0,0001	P=0,0008
Viscoli,JAC,2009 Phase II, open-label, non-comparative (83)	Caspofungin, SD	61 (MITT)	Proven: 1 (2 %) Probable: 60 (98 %)	<u>Response</u> Complete: 2 % Partial: 31 % Stable dis: 15 % Progression:51 %	47 % (12 weeks)	DAE = 0 SAE = 0
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					

Fortsættes...

RADS Baggrundsnotat vedr. systemisk antimykotisk behandling
af kritisk syge på intensive afdelinger inkl. børn. Bilag 4

Tabel 3: Invasiv Aspergillose, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Proven Probable Invasiv aspergillosis	Successful outcome-MITT	Mortalitet	Safety
Marr, Ann Inter Med, 2015 RCT, double blind, placebo controlled (84)	Voriconazol, SD	ITT: 207 MITT: 142	Proven: 142 (Possible: 65)	<u>6 week global response</u> 61 (43 %)	MITT:55/142 (39 %)	SAE (safetypopulation) 104/226 (46 %)
	Voriconazol and Anidulafungin, SD	ITT: 215 MITT: 135	Proven: 135 (possible: 80)	44 (33 %)	MITT: 39/135 (29 %)	SAE 115/228 (50,4 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			NS	P=0,07	
Isavuconazole,9766-CL- 0104-EPAR,2015 Phase III, RCT, double- blind (4)	Voriconazol, SD		Proven:36 (14 %) Probable: 93 (36 %) Possible :108 (42 %)	<u>Overall response, EOT</u> 47/129 (36 %) <u>Overall reponse, d84</u> 42/129 (33 %)	52/258 (20 %) 30/129 (23 %) 24/108 (22 %)	SAE 149/259 (57,5 %) DRSAE 29/259 (11,2 %) Discont 53/258 (20, 5%)
	Isacuconazol, SD	ITT: 258 MITT: 143 myITT: 123	Proven: 29 (11 %) Probable: 14 (44 %) Possible: 88 (34 %)	<u>Overall response, EOT</u> 50/143 (35 %) <u>Overall reponse, d84</u> 36/143 (25 %)	48/258 (19 %) 28/143 (20 %) 23/123 (19 %)	SAE 134/257 (52,1 %) DRSAE 28/259 (10,9 %) Discont 31/257 (12 %)

Fortsættes...

Tabel 4: Kryptokok-meningitis

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Early fungicidal activity Log CFU/dag	Clearance	Behandlings- limiterende toxicitet	Mortalitet, dag 14
Van der Horst, 1997,NEJM RCT, dobbelt-blindt (85)	Amphotericin B, 0,7 mg/kg + Flucytosine 100 mg/kg/d	202	NP	14 dage: 60 %	6	11/202 (5 %)
	Amphotericin B, 0,7 mg/kg	179	NP	14 dage: 51 %	5	10/179 (6 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			P=0,06		
Brouwer, 2004, Lancet RCT, open-label (86)	Amphotericin B, 0,7 mg/kg	16	-0,31		0	Dag 14: 2 Uge 10: 3
	Amphotericin B, 0,7 mg/kg + flucytosin 100 mg/kg	15	-0,54		0	Dag 14: 1 Uge 10: 1
	Amphotericin B 0.7 mg/kg + fluconazol 400 mg x 1	16	-0,39		0	Dag 14: 5 Uge 10: 7
	Amphotericin B, 0,7 mg/kg + flucytosin 100 mg/kg+ Fluconazol 400 mg x 1	16	-0,38		0	Dag 14: 1 Uge 10: 3
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi			NS		

Fortsættes...

Tabel 4: Kryptokok-meningitis, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Early fungicidal activity Log CFU/dag	Clearence	Behandlings- limiterende toxicitet	Mortalitet, dag 14
Hamill RJ, 2010,CID RCT, dobbelt-blindt (87)	Ambisome, 3 mg/kg	86		D14: 58 %	3,5 %+ signifikant lavere nefrotoxicitet	Uge 10: 14 %
	Ambisome, 6 mg/kg	94		D14: 48 %	2,1 %	Uge 10: 10 %
	Amphotericin, B 0,7 mg/kg	87		D14: 48 %	4,6 %	Uge 10: 12 %
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					
Bicanic, 2008,CID RCT, open-label (88)	Amphotericin B, 0,7 mg/kg + flucytosin, 100 mg/kg/d	30	-0,45		1	Uge 10: 6 (21 %)
	Amphotericin B, 1,0 mg/kg + flucytosine, 100 mg/kg	34	-0,56		5	Uge 10: 9 (26 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,02		P=0,2	P=0,77

Fortsættes...

Tabel 4: Kryptokok-meningitis, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Early fungicidal activity Log CFU/dag	Clearance	Behandlings- limiterende toxicitet	Mortalitet, dag 14
Dromer F, 2007/2008, PlosMed/PlosOne Observation trial (89,90)	Amb + 5FC	93		66/86 (77 %)		Uge 12: 6/52
	Amb	40		14/34 (41 %)		Uge 12: 4/26
	Fluconazol	41		20/35 (60 %)		Uge 12: 2/22
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					
Loyse, 2012, CID RCT, open-label (91)	Amb+ 5FC	21	-0,41			Uge 10: 6/20 (30 %)
	Amb+ fluconazole, 800mg	22	-0,38			Uge 10: 7/21 (33 %)
	Amb + fluconazol, 1200 mg	24	-0,41			Uge 10: 6/23 (27 %)
	Amb+ voriconazole, SD	13	-0,44			Uge 10: 3/12 (25 %)
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					

Fortsættes...

Tabel 4: Kryptokok-meningitis, fortsat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Early fungicidal activity Log CFU/dag	Clearence	Behandlings- limiterende toxicitet	Mortalitet, dag 14
Day, 2013, NEJM RCT, open-label (92)	Amphotericin B, 1,0 mg/kg	99 PP: 87	-0,31	52 %	Bivirkninger: Ingen signifikante forskelle	D14: 25 D70: 44
	Amphotericin B, 1,0 mg/kg+ 5FC	100 PP: 92	-0,42	74 %		D14: 15 D70: 30
	Amphotericin B, 1,0 mg/kg + fluconazole 400 mg x 2	99 PP: 88	-0,32	63 %		D14: 20 D70: 33
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		Amb+ 5FC hurtigere fald: P<0,001			Amb+5FC: HR for death: 0,56 (0,36-0,87) P=0,01

Bilag 5: Børn

Ikke alle antimykotika er godkendt til behandling af børn. Praksis på området fremgår af tabellen.

Neonatale		
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis (medmindre andet er angivet), adm. vej)
<1 kg og/eller <27. gestationsuge og med behov for intravenøs terapi og invasive procedure	Gærsepsis profylakse, hvis candidæmi incidens tilskriver dette	<u>1. valg:</u> fluconazol 3 mg/kg x 2, po/iv, ugentligt <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 2,5 mg/kg x 2, iv ugentligt
Gærsepsis	Måltrettet	liposomal amphotericin B 3-5 mg/kg x 1, iv
Børn < 15 år med en række sygdomme (AML, ALL i dexamethazon, ALL-HR, Recidiv ALL, AML, NHL, B-ALL, B-NHL (gr 2,3,4), LCAL, Neuroblastom st M, Svær aplastisk anæmi, allogen stamcelle-transplantation, Non-B-NHL i dexamethazon, forventet neutropeni > 2 uger)		
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis adm. vej)
Systemisk gær- og aspergillusinfektion	Profylakse Gives under hele behandlingen til 4 uger efter marvregeneration efter sidste behandling	<u>1. valg:</u> posaconazol, po <u>2. valg:</u> voriconazol, po/iv <u>Alternativ valg:</u> lipid-amphotericin B x 2, ugentligt (under ALL behandlinger, hvor barnet behandles med ugentlig vincristin)
Neutropeni er Leukocytter $\leq 0,5 \times 10^6/\text{ml}$, og febrilia i > 4 dage på bredspektret antibiotika (som fortsættes)	Empirisk ved neutropen febrilia	Hvis ingen forudgående profylakse <u>1. valg:</u> caspofungin x 1, iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B x 1, iv eller voriconazol x 2, iv/po - Hvis profylakse med et azol vælges lipid-amphotericin B - Hvis profylakse med lipid-amphotericin B, vælges dgl behandling med samme
Gærsvampeinfektion	Præemptiv/Måltrettet	<u>1. valg:</u> caspofungin x 1, iv <u>2. valg:</u> lipid-amphotericin B <u>3. valg:</u> fluconazol x 2, po/iv
Skimmelsvampeinfektion	Præemptiv/Måltrettet	<u>1. valg:</u> voriconazol <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B

Daglige doser, med mindre andet er angivet, af svampemidler til børn

Præparat	Profylakse	Possible/Empirisk	Præemptiv og målrettet	Kommentarer
Lipid amphotericin B	2,5 mg/kg x 2, iv ugentligt	3 mg/kg x 1, iv /dag	3-5 mg/kg x 1, iv	Off label til børn <1 mdr
Voriconazol	4 mg/kg x 2, po (max 200 mg x 2)	2-12 år og 12-14 år med legemsvægt <50 kg: Loading dosis 9 mg/kg, iv hver 12. time de første 24 timer efterfulgt af 8 mg/kg x 2 dagligt iv eller 9 mg/kg x 2 dagligt, po (Max. 350 mg x 2 dagligt) <u>Over 12 år:</u> 6 mg/kg x 2, iv første døgn, eller 200 mg x 2 po (vægt >40 kg: 400 mg x 2, po), derefter 4 mg/kg x 2, iv, eller 100 mg x 2, po (vægt >40 kg: 200 mg x 2 po)	2-12 år og 12-14 år med legemsvægt <50 kg: Loading dosis 9 mg/kg, iv hver 12. time de første 24 timer efterfulgt af 8 mg/kg x 2 dagligt iv eller 9 mg/kg x 2 dagligt, po (Max. 350 mg x 2 dagligt) <u>Over 12 år:</u> 6 mg/kg x 2, iv første døgn, eller 200 mg x 2 po (vægt >40 kg: 400 mg x 2, po), derefter 4 mg/kg x 2, iv, eller 100 mg x 2, po (vægt >40 kg: 200 mg x 2 po)	Off label til børn <2 år Der savnes erfaring om doser for børn under 2 år. Pga manglende erfaring om absorption ved anvendelse af tablet til børn anbefales brug af oral suspension
Posaconazol	5 mg/kg x 3, po (max 200 mg x 3, po, og >13 år 200 mg x 3, po)		>13 år 200 mg x 3 po	Off label til børn <18 år Skal indtages med fedtholdigt måltid. Erfaring savnes hos børn <13 år
Fluconazol	3 mg/kg x 1, po/iv	>4 uger: 6 mg/kg x 2, iv 3-4 uger: 6 mg/kg x 2, iv hver 48. timer 1-2 uger: 6 mg/kg x 2, iv hver 72. time	>4 uger: 6 mg/kg x 2, iv 3-4 uger: 6 mg/kg x 2, iv hver 48. timer 1-2 uger: 6 mg/kg x 2, iv hver 72. time	
Caspofungin		3 md-15 år: første døgn 70 mg/m ² x 1, iv (max 70 mg), derefter 50 mg/m ² x 1, iv (max 70 mg) 0-3 mdr: 25 mg/m ² x 1, iv	3 md-15 år: første døgn 70 mg/m ² x 1, iv (max 70 mg), derefter 50 mg/m ² x 1, iv (max 70 mg) 0-3 mdr: 25 mg/m ² x 1, iv	Effekt og sikkerhed ikke tilstrækkeligt undersøgt for børn <12 mdr
Micafungin	1 mg/kg x 1, iv (max 50 mg, og ved vægt >40 kg: 50 mg x 1)	2-4 mg/kg x 1, iv (max 100 mg, og ved vægt >40 kg: 100-200 mg x 1) <u>Præmature:</u> 15 mg/kg x 1, iv	2-4 mg/kg x 1, iv (max 100 mg, og ved vægt >40 kg: 100-200 mg x 1) <u>Præmature:</u> 15 mg/kg x 1, iv	Begrænset erfaring for børn <2 år
Anidulafungin	0,75 mg/kg x 1, iv (max 50 mg)	1,5 mg/kg, iv (max 100 mg)	1,5 mg/kg, iv (max 100 mg)	Off label til børn <18 år