

# Profylax och behandling av invasiv svampinfektion vid hematologisk sjukdom samt efter stamcellstransplantation

## – uppdaterad rekommendation

Läkemedelsverket anordnade tillsammans med Referensgruppen för antimykotika (RAM) ett expertmöte den 24 november 2010. Syftet var att ge uppdaterade rekommendationer för profylax och behandling.

### Epidemiologi

Invasiva svampinfektioner drabbar främst patienter med nedsatt immunförsvar och utgör ett ökande problem. De vanligaste invasiva svampinfektionerna som drabbar patienter med hematologiska maligniteter i Sverige orsakas av candidaarter, *Pneumocystis jiroveci*, och mögelsvampar som *Aspergillus* och *Zygomyceter*. Mindre vanligt förekommande är kryptokocker och andra jäst- och mögelsvampar.

I Sverige är den vanligaste isolerade svampen ifrån blododlingar *Candida albicans* följt av *C. glabrata* hos vuxna, särskilt hos äldre, och *C. parapsilosis* hos barn. Hos patienter med hematologiska maligniteter orsakas en större andel av candidainfektionerna av non-albicansarter som *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* och *C. lusitaniae*. I denna patientgrupp har en ökning av invasiva mögelsvampinfektioner noterats under de senaste åren.

### Mikrobiologisk diagnostik

Snabb och korrekt diagnostik är av största vikt då mortaliteten är hög hos patienter med hematologiska maligniteter. Den mikrobiologiska diagnostiken är svår men baseras i första hand på odling. Med tanke på den varierande känsligheten för olika antimykotika är identifiering till artnivå väsentlig. Vid sidan av odling intar sedan länge direktmikroskopi och histopatologiska metoder en viktig plats. Därutöver finns antigen-detektion, antikroppsbestämning, identifiering av cellvägskomponenter och metaboliter samt molekylärbiologiska tester (PCR och sekvensering). Flera av dessa metoder är för närvarande under utveckling och/eller utvärdering, varför deras plats i diagnostiken ännu är oklar.

### Antigen-detektion

Antigentest är av värde vid invasiv aspergillos. Påvisande av galaktomannan har i studier visat en sensitivitet på 90 % och en specificitet på 84 %, när en serie serumprover analyserats. Även i BAL-vätska har analysen visat sig vara värdefull. Bestämning av aspergillusantigen i serum/plasma bör göras vid

misstänkt aspergillos (Rekommendationsgrad B) och i förekommande fall även på BAL-vätska och likvor. Upprepad provtagning är av värde, då såväl falskt negativa som falskt positiva resultat förekommer. Falskt negativa resultat ses ofta i fall där infektionen inte är så utbredd, hos patienter med GVHD och icke-neutropena patienter, eller där patienten behandlas med en mögelaktiv azol och falskt positiva bland annat vid samtidig behandling med vissa antibiotika som till exempel piperacillin/tazobactam.

*Cryptococcus neoformans*-antigentester på likvor och serum har hög känslighet och bör utföras vid misstänkt infektion (Rekommendationsgrad B). Påvisbart antigen förekommer i cirka 90 % av patienterna med kryptokockmeningit. Antigentest kan också användas för att påvisa kryptokocker i urin och BAL-vätska.

### Antikroppar

Antikroppstester mot *Aspergillus* och andra svampar är av litet värde hos immunsupprimerade patienter.

### Kombinerade antikropp-antigentest

Om resultatet från en antikroppstest, som detekterar anti-mannanantikroppar mot *Candida* i serum, kombineras med resultatet från en antigen-test som detekterar mannan i serum har man i en studie lyckats uppnå en sensitivitet på 80 % och en specificitet på 90 %. Testen kräver dock upprepade provtagningar beroende på snabb clearance av antigen från blod. Känsligheten varierar med candidaart. Metoden har inte fått någon nämnvärd utbredning i Sverige och rekommenderas därför inte.

### D/L-arabinitolkvot

D- och L-arabinitol produceras normalt i kroppen och utsöndras via njurarna. Alla candidaarter förutom *C. glabrata* och *C. krusei* kan bilda D-arabinitol. Såväl D- som L-arabinitol påvisas med gaskromatografiska metoder. Koncentrationen i serum och urin påverkas av njurfunktionen, varför man använder sig av kvoten D-arabinitol/L-arabinitol. Arabinitolkvoten i urin har visats vara av värde vid invasiv candidainfektion hos neutropena patienter och inom neonatologin (Rekommendationsgrad B).

### 1,3-β-D-glukan

1,3-β-D-glukan är en cellväggskomponent som kan förekomma i blod hos patienter med infektioner orsakade av en rad olika svampartogener som *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Saccharomyces*, *Trichosporon*, *Acremonium* och *Pneumocystis jiroveci*. Metoden skiljer dock inte mellan dessa svampar. Även med denna test förekommer såväl falskt positiva som falskt negativa resultat. Zygomyceter och kryptococker saknar denna komponent, varför testen vid dessa infektioner alltid utfaller negativt. Testen är dyr och används i Sverige än så länge endast i begränsad omfattning och rekommenderas därför inte i rutindiagnostik.

### Molekylärbiologiska metoder

Realtids-PCR för detektion av *Aspergillus*- och *Candida*-DNA i blod, plasma, BAL samt ett flertal andra kroppsvätskor och vissa biopsier har en känslighet på 1–10 genom/mL. Dessa metoder är dock fortfarande under utveckling och rekommenderas därför inte i rutindiagnostik. Ett europeiskt initiativ pågår för standardisering av aspergillus-PCR i blod. Sekvensering av svampisolat kan i utvalda fall vara av diagnostiskt värde.

### Diagnostik av *Pneumocystis jiroveci*

För påvisning av *Pneumocystis jiroveci* används en immunmorfologisk metod med en monoklonal antikropp. Metoden upptäcker de kända utvecklingsstadierna av pneumocystis och kan samtidigt ge information om ett prov är representativt eller inte (förekomst av alveolära makrofager). Vid misstänkt pneumocystisinfektion tas prov för påvisande av cystor eller trofozoiter med immunfluorescens i BAL eller inducerat sputum (Rekommendationsgrad B). Fynd av *Pneumocystis* konfirmerar diagnosen. Analys av prov från BAL har högre känslighet än från sputumprov. Munsköljvätska kan också analyseras men har ytterligare lägre känslighet.

Med PCR-metoder för detektering av *Pneumocystis* erhålls en hög känslighet men det är svårt att skilja mellan kolonisation och klinisk infektion. Ett negativt PCR-svar på BAL har dock ett högt negativt prediktivt värde. Med hjälp av kvantitativ PCR kan specificiteten förbättras. En hög koncentration av DNA ger diagnostiskt stöd för aktuell klinisk sjukdom, medan en låg koncentration talar för kolonisation utan klinisk betydelse.

**Tabell I. Sannolik *in vitro*-antimykotikakänslighet hos jästsvamp.**

Art	Amfotericin B	Echinocandiner	Flukonazol	Posakonazol	Vorikonazol	Itrakonazol
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	I/R	I/R	I/R	I/R
<i>C. parapsilosis</i>	S	I/R	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S/I	S	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	S	S	R	I/R	I/R	I/R
<i>C. neoformans</i>	S	R	S/I	S	S	S
<i>Trichosporon</i> spp.	S/R	R	S	S	S	S

**Tabell II. Sannolik *in vitro*-antimykotikakänslighet hos mögelsvamp.**

Art	Amfotericin B	Vorikonazol	Posakonazol	Itrakonazol	Flukonazol	Echinocandiner
<i>Aspergillus fumigatus</i>	S	S	S	S	R	S
<i>A. flavus</i>	S/I	S	S	S	R	S
<i>A. niger</i>	S	S/I	S/I	S/I	R	S
<i>A. terreus</i>	R	S	S	S	R	S
Zygomyceter*	S	R	S/I	I/R	R	R
<i>Fusarium solani</i>	S/R	I/R	I/R	R	R	R
<i>F. oxysporum</i>	S	S/R	S/R	R	R	R
<i>Scedosporium apiospermum</i>	S/R	S/R	S/R	R	R	R
<i>Scedosporium prolificans</i>	R	R	R	R	R	R

\* Zygomyceter: *Rhizopus*-, *Mucor*-, *Rhizomucor*- och *Absidia*-m.fl. arter

*In vitro*-känslighet har angivits som S (sannolikt känslig), I (förhöjt MIC-värde) och R (*in vitro*-resistent).

## Resistensbestämning mot antimykotika

Syftet med resistensbestämning är att identifiera isolat som är resistenta mot antimykotika. Både naturlig och förvärvad resistens förekommer hos svampar. Korrekt artbestämning och kunskap om artens typiska känslighetsmönster ger värdefull information. Förväntad antimykotikakänslighet för de vanligaste kliniskt relevanta svamparna visas i Tabell I och II.

De standardiserade referensmetoderna för resistensbestämning av jäst- och mögelsvampar ger reproducerbara resultat. Framsteg har också gjorts i tolkningen av MIC-värden och kliniska brytpunkter från EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee) finns nu tillgängliga för många antimykotika och de candidaarter som orsakar flertalet av de invasiva infektionerna. Än så länge är resistens bland de normalt känsliga candidaarterna ett relativt litet problem i Sverige, till exempel har flukonazolresistens påvisats i < 1 % av *C. albicans*-stammar isolerade från oselekerade prov. Under senare år har ett fåtal invasiva jästisolat visat resistensutveckling mot echinocandiner under pågående behandling med caspofungin.

Kliniska MIC-brytpunkter har föreslagits för triazolol och *A. fumigatus*. Man har dock inte kunnat visa någon korrelation mellan *in vitro*-känslighet av *A. fumigatus* för amfotericin B och *in vivo*-effekt. För närvarande saknar andra aspergillusarter och annat mögel epidemiologiska och kliniska brytpunkter. *A. fumigatus* är vanligen känslig för mögelaktiva antimykotika men förvärvad resistens mot triazolol och framför allt itraconazol (cirka 2 % av stammarna) är ett växande problem i Europa. Triazololresistens bland de svenska *A. fumigatus*-isolaten är dock fortfarande sällsynt.

## Rekommendationer för resistensbestämning

Resistensbestämning rekommenderas för:

- Jästsvampisolat som odlas fram från sterila eller andra djupa lokaler.
  - Samtliga arter förutom *C. glabrata*, *C. krusei*: MIC-bestämning för flukonazol, anidulafungin (grupprepresentant för echinocandiner), amfotericin B.
  - C. glabrata*, *C. krusei*: MIC-bestämning för anidulafungin, amfotericin B.
- Mögelisolat inför behandling av immunsupprimerade patienter, för övriga isolat efter kontakt med den behandlande läkaren.
  - A. fumigatus* och andra aspergillusarter: MIC-bestämning för vorikonazol, posakonazol samt itraconazol (CGD- och aspergillompatienter), eventuellt amfotericin B.
  - Zygomyceter: MIC-bestämning för amfotericin B, posakonazol.
  - Fusarium* och *Scedosporium*: MIC-bestämning för vorikonazol, posakonazol, amfotericin B.
- Jäst- och mögelisolat som odlas fram under behandling med antimykotika vid misstänkt terapivikt.
  - MIC-bestämning för det aktuella antifungala medlet samt alternativa medel.

## Koncentrationsbestämning av antimykotika

Behovet av koncentrationsbestämningar för olika antimykotika skiljer sig mellan olika preparat. Rekommendationerna sammanfattas i Tabell III. Rutinmässig koncentrationsbestämning bör göras för itraconazol, på grund av varierande peroral biotillgänglighet med risk för subterapeutisk exponering vid standarddosering, liksom för flucytosin, på grund av risken för benmärgstoxicitet vid höga koncentrationer. Dessutom bör koncentrationsbestämningar komma ifråga på en rad viktiga indikationer för vorikonazol, bland annat vid svåra infektionstillstånd, förekomst av allvarliga biverkningar från lever eller CNS, liksom terapivikt. För posakonazol bör koncentrationsbestämningar övervägas vid terapivikt och misstanke på minskat peroralt upptag, liksom vid svåra infektionstillstånd och mer svårbehandlade svampinfektioner. Koncentrationsbestämning för flukonazol är aktuellt endast i undantagsfall, till exempel för patienter inom intensivvården där renal elimineringskapacitet är varierande eller svårbestämd. Sulfametoxazol bör monitoreras under högdosbehandling, i synnerhet för att utesluta ackumulering vid nedsatt njurfunktion. För echinocandiner och amfotericin B finns idag ingen roll för koncentrationsbestämningar.

## Klinik och diagnostik

### Invasiv candidainfektion

Neutrofila granulocyter spelar en mycket viktig roll i infektionsförsvaret mot candidainfektioner och neutropeni är en mycket viktig riskfaktor för utveckling av invasiv candidainfektion. Såväl graden av neutropeni som durationen är av betydelse. Andra riskfaktorer är känd kolonisering av flera lokaler, diabetes, njursvikt, central venkateter samt behandling med antibiotika eller steroider.

*Candida* förekommer naturligt på slemhinnor som en del av normalfloran. Orofaryngeal och esofageal candidainfektion är vanligen inte invasiva. *Candida* kan passera tarmepitel och gör det i särskilt hög grad om tarmepitelet är skadat, till exempel av cytostatika. Mag-tarmkanalen är därför ofta ingångsporten vid invasiv candidainfektion hos patienter med blodmalignitet eller som är immunsupprimerade av annat skäl.

Invasiv candidainfektion ger oftast upphov till en akut septisk bild av varierande svårighetsgrad, från enbart feber till svår sepsis och septisk chock med multiorgansvikt. *C. albicans* är vanligaste agens men på grund av hög användning av flukonazol ses en ökande andel non-albicansinfektioner hos patienter med hematologisk malignitet. Akut disseminerad candidiasis med septiska nedslag och mikroabscesser i ögon och andra organ, som man av och till kan se hos kirurgiska patienter eller patienter inom intensivvården, ser man inte hos patienter som saknar neutrofila granulocyter. Då inte de neutrofila granulocyterna kan begränsa infektionen förökar sig svampen lokalt och när sedan antalet neutrofila granulocyter ökar, bildas abscesser av varierande storlek. Alla organ kan drabbas men oftast ser man dessa abscesser i lever och mjälte. Detta tillstånd kallas för kronisk disseminerad candidiasis. Feber, stigande inflammatoriska parametrar, smärtor över lever- och mjälttrakt och stigande alkaliska fosfataser, i samband med att antalet neutro-

fila granulocyter i blodet börjar stiga, bör föranleda misstanke på denna infektion.

Vid akut candidainfektion erhålls diagnosen genom fynd av *Candida* i blododling eller någon gång i annat sterilt provmaterial. Utbytet vid blododling kan förbättras genom ökat antal blododlingar och användande av särskilda odlingsmedier för svamp. Odlingar från andra lokaler, framför allt faeces, som tas i samband med feberdebut och start av antibiotikabehandling, kan ge information om kolonisationsgraden och ingå i en senare bedömning av vilken risk patienten har för att utveckla invasiv candidainfektion. De kan även ge upplysning om eventuell förekomst av naturligt resistenta arter. Översiktsodlingar hos symptomfria patienter rekommenderas inte. Fynd av *Candida* i BAL eller sinusaspirat är ytterst sällan tecken på infektion utan indikerar endast kolonisation.

Vid kronisk disseminerad candidainfektion i lever och mjälte ser man på CT, MR och ultraljud multipla abscesser av varierande storlek. Jästceller eller hyfer ses ofta vid direktmikroskopi av en biopsi medan odlingen i de flesta fall utfaller negativ. Negativ biopsi utesluter dock inte möjligheten av en kronisk disseminerad candidainfektion.

Vad avser värdet av D-arabinitol/L-arabinitol, antigen-tester och PCR, se avsnittet om mikrobiologisk diagnostik.

### Invasiv aspergillusinfektion

Aspergillusarter utgör exogena smittämnen som i de flesta fall har sinus och lungor som ingångsport. Förutom neutropeni utgör nedsatt T-cells- och monocytfunktion en ökad risk för mögelinfektioner, till exempel efter stamcellstransplantation eller behandling med läkemedel som nedsätter T-cellsfunktionen. Risken är särskilt hög vid GVHD (Graft-versus-host-disease) som kräver kraftig immunsuppressiv behandling.

Symtombilden hos patienter med akut invasiv lungaspergillos är initialt ofta beskedlig. De allra flesta har feber medan hosta inte sällan saknas. Andningskorrelerad smärta och hemoptys är symptom som särskilt bör leda tanken mot aspergillusinfektion. Om ingångsporten är sinus utgör feber, rinnsnuva, näsblod och frontal huvudvärk vanliga debutsymtom. Graden av neutropeni spelar sedan roll för hur snabbt infektionen progredierar. *Aspergillus* växer in i blodkärl och ger upphov till trombotisering, blödningar och vävnadsnekros, vilket då delvis kan präglade den kliniska bilden. Infektion i lungorna medför progressiv andningspåverkan. Vid infektion utgående från sinus ses ibland ansiktssvullnad, oftast kring ögonen, eller förändringar i gomtaket, inklusive nekros. Från den lokala infektionen kan sedan *Aspergillus* spridas hematogent, varvid tillståndet övergår i en disseminerad aspergillos och CNS och andra organ kan drabbas.

**Tabell III. Sammanfattning av vilka antimykotika som kommer ifråga för koncentrationsbestämning, och när/hur.**

Antimykotiskt läkemedel	Koncentrationsbestämning	Särskilda analysindikationer	Provtagning (plasma/serum)
<b>Amfotericin B</b>	Nej	–	–
<b>Flukonazol</b>	I undantagsfall	Kontinuerlig hemodiafiltration eller vid renal hyperfiltration	Före ny dos (C0) alternativt för AUC; C0-C1-C2-C4
<b>Itrakonazol</b>	Rutinmässigt	–	Före ny dos
<b>Vorikonazol</b>	På specificerad indikation	(1) misstanke terapivikt (2) särskilt svåra infektioner (3) kliniskt signifikanta förändringar i leverprover med möjligt samband till insatt behandling (4) neuropsykiatriska biverkningar (5) betydande förändringar (t.ex. ± 50 %) i total dygnsdos, t.ex. vid övergång från iv till po (6) behandling vid leversvikt (7) läkemedelsinteraktion som förväntas påverka vorikonazolkoncentrationen	Före ny dos
<b>Posakonazol</b>	På specificerad indikation	(1) misstanke terapivikt (2) gastrointestinalstörning/sjukdom (3) särskilt svåra infektioner	Före ny dos
<b>Sulfametoxazol</b>	Vid högdosbehandling	Upprepade bestämningar rekommenderas, i synnerhet för att utesluta ackumulering hos patienter med nedsatt njurfunktion	Före ny dos
<b>Flucytosin</b>	Rutinmässigt	–	Före ny dos, och strax efter ny dos
<b>Echinocandiner</b>	Nej	–	–

Någon gång kan infektionen utgå från sår i huden eller från tarmen och ofta ser man då nekroser vid ingångsstället. Hos patienter med normalt antal neutrofila granulocyter men med defekt T-cellsfunktion är symtomen likartade men progressen sker inte lika snabbt.

I diagnostiken av infektioner orsakade av *Aspergillus* intar CT-undersökningar en central plats. Vid akut invasiv mögelinfektion i lunga ser man i tidigt skede en eller flera nodulära förändringar, ofta lokaliserade perifert och i typiska fall med omgivande halo, orsakad av blödningar. Vanlig lungröntgen kan i detta skede vara negativ. I ett senare skede ses ”air crescent-sign”. Vid kronisk nekrotiserande pneumoni är bilden ofta okarakteristisk och liknar mer den man ser vid infektioner orsakade av andra agens. Vid infektioner i sinus ser man förtätade bihålor och en infektion som eroderar skelettet och som kan växa vidare in i omgivande strukturer som orbita eller CNS. Vid infektioner i CNS ger MR den bästa upplösningen.

Växt av *Aspergillus* i BAL, borstprov eller sinusaspirat kan orsakas av kolonisation men ger i förening med klinisk bild och misstänkta radiologiska förändringar starkt stöd åt diagnosen invasiv aspergillusinfektion. Blododlingar är negativa vid infektioner orsakade av *Aspergillus*.

Aspergillusantigentest i serum och om möjligt även i BAL bör tas. Vad avser värdet av denna analys liksom av  $\beta$ -D-glukantest och PCR, se avsnittet om mikrobiologisk diagnostik. Sammanfattningsvis är det svårt att bevisa förekomsten av en invasiv aspergillusinfektion. Vid diagnostik av aspergilloser kan man eventuellt ha nytta av den gradering av sannolikhetsgraden för invasiv infektion som ofta används i kliniska studier. En förenklad variant av denna gradering framgår av tabellerna IV och V.

**Tabell IV. Diagnostisk gradering av invasiv mögelinfektion.**

<b>Verifierad infektion</b>	Positiv odling/direktmikroskopi för mögel i prov från steril lokal
<b>Sannolik infektion</b>	1 värdfaktor + 1 mikrobiologisk faktor + 1 radiologisk faktor
<b>Möjlig infektion</b>	1 värdfaktor + 1 radiologisk faktor

**Infektion med *Pneumocystis jiroveci***

Hos patienter med hematologisk malignitet och efter stamcellstransplantation ses i regel ett mer akut insjuknande än hos patienter med HIV och symtomen liknar mer dem man ser vid nedre luftvägsinfektioner av annan etiologi. Lungröntgen kan initialt vara negativ, varför CT-undersökning är av värde. För att konfirmera diagnosen bör immunfluorescens på BAL, sputum eller munsköljvätska utföras.

**Kryptokockos**

Kryptokocker har lungorna som ingångsport med inga eller relativt måttliga luftvägssymtom. Vid nedsatt T-cellsfunktion sker spridning till kroppens övriga organ och CNS är det organ som oftast drabbas. Vid CNS-infektion ses oftast en subakut meningit med feber, huvudvärk, tecken på stegrad intrakraniellt tryck samt personlighetsförändring. Andra organ som relativt ofta drabbas är urogenitalorgan, skelett och hud. Diagnosen ställs främst på direktmikroskopi, odling samt antigenpåvisning i likvor. Sistnämnda metod är mycket känslig och specifik. Den kan också användas på serum men sensitiviteten är då lägre. Även blododlingar kan visa växt av kryptokocker.

**Tabell V. Värdfaktorer, mikrobiologiska faktorer och CT/MR-diagnostik vid gradering av misstänkt invasiv mögelinfektion.**

<b>Värdfaktorer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutrofila granulocyter <math>&lt; 0,5 \times 10^9/L</math> i <math>&gt; 10</math> dagar</li> <li>• Allogen stamcellstransplantation</li> <li>• Kraftigt T-cellsfunktionsnedsättande behandling</li> <li>• Kortikosteroider i hög dos</li> </ul>
<b>Mikrobiologiska faktorer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiv odling/direktmikroskopi för mögel från sinusaspirat, sputum, bronkialsekret eller BAL</li> <li>• Positiv aspergillusantigen i BAL <math>\times 1</math> eller serum <math>\times 2</math></li> <li>• Positiv <math>\beta</math>-D-glukan i serum</li> </ul>
<b>CT/MR-diagnostik</b>	
Lungor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Välvavgränsad lesion med eller utan halotecken</li> <li>• Air crescent-sign</li> <li>• Kavitet</li> </ul>
Sinus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinuit med tecken på skeletterosion</li> </ul>
CNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrit eller cerebral abscess</li> </ul>

### Sällan förekommande svampinfektioner

Zygomyceter, *Fusarium* och *Scedosporium* spp. är grupper av mögelsvampar, som ibland kan orsaka invasiv svampsjukdom hos patienter med blodmaligniteter eller som genomgått stamcellstransplantation. Frekvensen är i ökande men infektionerna är fortfarande ovanliga. Den kliniska bilden vid dessa infektioner påminner starkt om den vid aspergillusinfektion och Tabellerna IV och V gäller i stort även vid dessa infektioner. Zygomycetinfektioner är relativt vanligare i sinus och i gastrointestinalkanalen och vid fusariuminfektioner ses ofta växt i blodet och septiska metastaser i huden i form av papulösa förändringar med eller utan central nekros.

Infektioner med *Geotrichum* (*Blastoschizomyces capitatus*), *Saccaromyces*, *Trichosporon* och *Malazzeria* spp. ger upphov till candidainfektionsliknande kliniska bilder och svamparna kan odlas fram från blod eller septiska nedslag i olika organ.

## Behandling

### Empirisk behandling

Då diagnostiken av invasiv svampsjukdom hos patienter med blodmaligniteter är svår och mortaliteten vid verifierad infektion ansenlig, har empirisk behandling fått stor utbredning. Empirisk behandling innebär att neutropena och i viss mån även andra tungt immunosupprimerade patienter med långdragen feber som inte svarar på antibiotika ges behandling med antimykotika. Två små äldre randomiserade studier hos neutropena cancerpatienter har visat effekt, inklusive lägre dödlighet i svampsjukdom, med empirisk behandling. Relevansen av dessa studier idag kan dock ifrågasättas.

Casposfungin och liposomalt amfotericin B har likartad effekt men skiljer sig åt biverkningsmässigt. När behandlingen ska sättas in är beroende på graden av neutropeni, durationen av neutropeni, allmäntillstånd, kolonisation med svamp och om patienten fått profylax eller inte och i så fall om profylaxen är riktad mot *Candida* eller om den också är aktiv mot mögelsvampar. Vanligtvis initieras behandlingen efter fem till sju dagar och fortsätter tills antalet neutrofila granulocyter ligger över  $0,5 \times 10^9/L$  (Rekommendationsgrad B).

Bland neutropena patienter med antibiotikarefraktär feber som står på flukonazolprofylax är andelen patienter med svampinfektion mindre än hos patienter utan antimykotisk profylax. Står patienten på en azol med effekt mot både *Candida* och mögelsvamp blir andelen svampinfektioner ännu mindre och nyttan med empirisk behandling med annat antimykotikum kan ifrågasättas om patienten inte företer mer misstänkta svampinfektionssymtom än bara feber.

Dosering av antimykotika till vuxna vid empirisk behandling eller verifierad infektion framgår av Tabell VI.

### Preemptiv behandling

Preemptiv behandling är en strategi som innebär monitorering av riskpatienter med ett väl validerat test och vid positivt resultat ges behandling utan att kliniska symtom föreligger. Aspergillusantigen- och PCR-baserad preemptiv behandling har studerats men ytterligare studier behövs innan denna strategi kan rekommenderas.

### Behandling av invasiv svampsjukdom

Bekräftad invasiv svampsjukdom är trots dagens ökade diagnostiska möjligheter och förbättrad behandling fortfarande ett tillstånd med substantiell mortalitet. Patientens underliggande immundefekt spelar stor roll för utgången. Risken för dödligt förlöpande infektion är avsevärt högre hos patienter som inte stiger i antalet neutrofila granulocyter. Det är därför viktigt att överväga möjligheten av att förbättra patientens immunologiska status genom att sänka immunsuppressionen eller öka antalet neutrofila granulocyter med G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) eller granulocytttransfusioner från G-CSF-stimulerade givare.

### Behandling av invasiv candidainfektion

Alla invasiva candidainfektioner inklusive candidemier skall behandlas (Rekommendationsgrad A). Val av preparat ska ske med hänsyn till artbestämning och eventuell resistensbestämning. För närvarande föreligger inga studier av nämnvärd storlek som jämför olika behandlingar. I det akuta skedet är fungicida medel troligtvis att föredra. Echinocandiner och amfotericin B-beredningar är effektiva mot det stora flertalet candidaarter och har fungicid effekt. Initialbehandling bör därför ske med endera en echinocandin eller en amfotericin B-lipidberedning (Rekommendationsgrad B). Echinocandiner har mindre biverkningar än amfotericin B-lipidberedningar. För casposfungin och micafungin finns viss dokumentation på neutropena patienter medan anidulafungin saknar sådan. Anidulafungin har likartat antimykotiskt spektrum och likartad farmakodynamik men skiljer sig något farmakokinetiskt. För micafungin föreligger experimentella data på råttor som indikerar en potentiell risk för utveckling av levertumörer, varför Mycamine i den europeiska produktresumén endast rekommenderas användas efter en noggrann nytta-riskvärdering då andra svampmedel inte anses tillämpliga, på grund av till exempel förväntad eller påvisad resistens, njurinsufficiens eller interaktionsrisk med andra läkemedel. Den kliniska relevansen av dessa fynd är svårtolkad och liknande studier saknas för de andra echinocandinerna. I europeiska och nordamerikanska behandlingsrekommendationer har echinocandinerna ofta jämförts. En omfattande klinisk erfarenhet av micafungin (över 700 000 patienter inklusive barn) indikerar en likvärdig säkerhetsprofil med de andra echinocandinerna. Vid infektioner med *C. parapsilosis* är flukonazol förstahandsalternativ. Flukonazol kan vidare vara aktuellt som uppföljande behandling när tillståndet stabiliserats och det är frågan om en flukonazol känslig stam. Vid sviktande behandlingsresultat kan en echinocandinbehandling bytas till en amfotericin B-lipidberedning och om patienten står på en sådan kan dosen ofta höjas.

Central venkateter eller port-a-cath kan behållas om indicerat och behöver inte bytas rutinmässigt annat än vid candidemi orsakad av *C. parapsilosis* (Rekommendationsgrad B). Vid persisterande candidemi, recidiv efter avslutad behandling eller om tecken på lokal infektion kring central venkateter eller port-a-cath föreligger, ska dock byte ske oavsett candidaart.

**Tabell VI. Dosering av antimykotika vid profylax och behandling av invasiv svampinfektion hos vuxna patienter.**

Läkemedel	Profylax	Behandling		Observanda/varningar (se SPC/FASS)
		Laddningsdos	Daglig underhållsdos	
<b>Flukonazol</b> Intravenös beredning/ kapslar	400 mg × 1	800 mg × 1 dag 1	400 mg × 1	Beakta läkemedelsinteraktioner! Dosjustering vid nedsatt njurfunktion.
<b>Itrakonazol</b> Kapsel/oral lösning	5 mg/kg/dag uppdelat på 2 doser	200 mg × 3–4 i 4 dagar	200 mg × 2	Beakta läkemedelsinteraktioner! Försiktighet och eventuell dosjustering vid nedsatt lever- och eller njurfunktion. På grund av variabel biotillgänglighet bör serumkoncentrationer bestämmas vid invasiva infektioner.
<b>Vorikonazol</b> Intravenös beredning		6 mg/kg × 2 dag 1	4 mg/kg × 2	Beakta läkemedelsinteraktioner! IV-beredning bör ej användas vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/ min). Eventuell dosjustering vid nedsatt lever- funktion. Vid otillräcklig behandlingseffekt kan underhållsdosen ökas, se SPC/FASS.
Tabletter/oral suspension Kroppsvikt > 40 kg Kroppsvikt < 40 kg	200 mg × 2 100 mg × 2	400 mg × 2 dag 1 200 mg × 2 dag 1	200 mg × 2 100 mg × 2	
<b>Posakonazol</b> Oral suspension	200 mg × 3	Ingen laddningsdos	200 mg × 4	Beakta läkemedelsinteraktioner! Försiktighet vid nedsatt leverfunktion.
<b>Caspofungin</b> Intravenös beredning		70 mg × 1 dag 1	50 mg × 1	Ökad daglig dos (70 mg) hos patienter som väger > 80 kg och vid samtidig behandling med vissa interagerande läkemedel. Dosjustering (35 mg) vid måttligt nedsatt leverfunktion. Interaktion med takrolimus.
<b>Micafungin</b> Intravenös beredning Kroppsvikt > 40 kg Kroppsvikt < 40 kg	50 mg × 1 1 mg/kg × 1	Ingen laddningsdos	100 mg × 1 2 mg/kg × 1	Se särskild diskussion angående bi- verkningsrisk. Låg interaktionspotential. Vid otillräcklig behandlingseffekt kan dosen ökas, se SPC/FASS.
<b>Anidulafungin</b> Intravenös beredning		200 mg × 1 dag 1	100 mg × 1	Begränsad dokumentation hos neutropena patienter.
<b>Flucytosin</b> Intravenös beredning Tabletter kan erhållas på licens		Ingen laddningsdos	25–50 mg/kg × 4	Koncentrationsbestämningar bör göras regelbundet (terapeutiskt intervall 25–75 mg/L). Dosjustering vid nedsatt njurfunktion.
<b>Amfotericin B</b> Intravenös beredning		Testdos 1–5 mg följt av dosökning (5–10 mg dagligen) till full- dos inom tidigast 2–3 dagar	0,6–1 mg/kg × 1	Infusionsrelaterade biverkningar. Njurtoxicitet. Bör ej ges samtidigt med andra nefrotoxiska läkemedel. Regelbunden kontroll av serumkreatinin och elektrolyter.
<b>AmBisome</b> Intravenös beredning		Ingen laddningsdos Inled med 1 mg/kg × 1	3–5 mg/kg × 1	Mindre infusionsrelaterade biverkningar och lägre njurtoxicitet än amfotericin B. Vid invasiv aspergillus rekommenderas 5 mg/kg.
<b>Abelcet</b> Intravenös beredning		Ingen laddningsdos Testdos 1 mg	5 mg/kg × 1	Lägre njurtoxicitet än amfotericin B.
<b>Trimetoprim/ sulfametoxazol</b> Tabletter (80 mg/ 400 mg) Oral lösning (8 mg/ mL + 40 mg/mL) Intravenös beredning (16 mg/mL + 80 mg/mL)	1–2 tabletter dagligen	Ingen laddningsdos	5 mg/20 mg/kg × 3–4	Beakta läkemedelsinteraktioner! Dosjustering vid nedsatt njurfunktion. Sulfametoxazol bör monitoreras och dosen eventuellt justeras vid nedsatt njurfunktion.

### Behandling av invasiv candidainfektion, forts.

I de flesta fall räcker en behandlingstid på 14 dagar efter att kliniska symtom försvunnit och blododlingarna blivit negativa under förutsättning att antalet neutrofila granulocyter vid utsättandet har normaliserats.

Behandlingen av kronisk disseminerad candidiasis baseras endast på fallbeskrivningar och fallsammanställningar. Som initialbehandling rekommenderas en lipidberedning av amfotericin B i dosen 3–5 mg/kg × 1 i 1–2 veckor för att sedan, i fall där orsakande candidaart är flukonazolkänslig eller misstänks vara så, fortsätta med flukonazol ett antal månader tills förändringarna försvunnit eller förkalkats (Rekommendationsgrad C).

### Behandling av invasiv aspergillusinfektion

Vorikonazol är förstahandsmedel vid behandling av invasiv aspergillos i lungor och sinus (Rekommendationsgrad A). Behandling med vorikonazol i rekommenderad dosering leder till stora variationer i plasmakoncentration, varför monitorering av vorikonazolkoncentrationer ofta är av värde, se koncentrationsbestämning av antimykotika, sid 38.

Andrahandsmedel vid överkänslighet, intolerans, påverkad leverfunktion eller till patienter som står på vorikonazol-interagerande läkemedel är en amfotericin B-lipidberedning, till exempel liposomt amfotericin B. Caspofungin är ett alternativt andrahandsmedel. Vid peroral behandling och intolerans mot vorikonazol är posakonazol ett alternativ.

Även vid hjärnabscess och annan disseminerad aspergillos utgör vorikonazol förstahandsmedel (Rekommendationsgrad B) och liposomt amfotericin B andrahandsmedel. Erfarenheterna av caspofungin och posakonazol är i detta sammanhang begränsad.

Liposomt amfotericin B, caspofungin och posakonazol har samtliga indikationen behandlingsresistent invasiv aspergillusinfektion. Eftersom behandlingsresultat följs med bland annat radiologi är det väsentligt att känna till att volymen av en lesion kan öka de första sju till tio dagarna utan att terapivikt behöver föreligga. Posakonazol bör inte användas vid terapivikt på vorikonazol, då preparaten har en så pass likartad effekt. Generellt gäller att man ska behandla med ett antimykotikum med annan verkningsmekanism och i utvalda fall kan även kombinationsbehandling övervägas, se nedan (Rekommendationsgrad C).

Behandlingstidens längd avgörs av läkningsförlopp på CT/MR, inflammatorisk reaktion samt utvecklingen av det underliggande infektionsförsvaret. I fall med höga aspergillusantigennivåer bör dessa monitoreras. Behandlingstiden är oftast tolv veckor men kan i många fall behöva bli längre.

### Behandling av andra mögelsvampar

Infektioner orsakade av andra mögelsvampar än *Aspergillus* spp. är ofta mer svårbehandlade och dokumentationen begränsad. Zygomyceter är resistent mot vorikonazol och echinocandiner, varför förstahandsmedel i den initiala behandlingen är liposomt amfotericin B i hög dos (Rekommendationsgrad C). Posakonazol har effekt mot flertalet zygomyceterarter och kan användas som uppföljning eller peroralt alternativ (Rekommendationsgrad C).

Flertalet mögelsvampar, med undantag för *scedosporium*arter, kan behandlas med liposomt amfotericin B i hög dos men effekten är många gånger måttlig eller ingen alls. Av denna anledning är det viktigt att överväga de kirurgiska möjligheter som föreligger. Vorikonazol och posakonazol kan ibland utgöra alternativ vid infektioner orsakade av *Scedosporium* och *Fusarium* spp.

### Kombinationsbehandling med antimykotika

Kliniska erfarenheten är begränsad och publicerade data består mest av fallsammanställningar och enskilda fallbeskrivningar med begränsad uppföljningstid. *In vitro*-data och djurexperimentella studier har gett varierande resultat och indikerar ett komplext samband mellan utfall och olika doser av de i kombinationen ingående svampmedlen.

Kombinationsbehandling kan inte generellt rekommenderas men kan i enstaka fall bli aktuellt främst vid aspergillusinfektioner med terapivikt och vid andra svårbehandlade mögelinfektioner (Rekommendationsgrad C). Sammantaget är kombinationerna echinocandin + vorikonazol samt echinocandin + amfotericin B troligen att föredra framför kombinationen amfotericin B + en azol som kan innebära viss risk för försämrad effekt. Än större risk för en sådan föreligger vid sekventiell behandling om amfotericin B ges efter en behandling med en azol. Att däremot ge en azol efter behandling med en amfotericin B-beredning har inte associerats med antagonistisk effekt.

### Behandling av kryptokockinfektioner

Den rekommenderade behandlingen är en kombination av liposomt amfotericin B och 5-flucytosin som induktionsbehandling i två veckor följt av behandling med flukonazol i cirka två månader. Beroende på patientens immunsuppression ges sedan en underhållsbehandling under sex till tolv månader. Ett särskilt problem är att 5-flucytosin är benmärgstoxiskt, varför det är viktigt att koncentrationen noga kontrolleras. I fall där 5-flucytosin inte kan ges, måste amfotericin B-behandlingen förlängas fyra till sex veckor.

### Behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni

Trimetoprim-sulfä i hög dos är förstahandsbehandling (Rekommendationsgrad A). Behandlingsalternativ vid allergi mot sulfä eller trimetoprim eller andra symtom på intolerans är clindamycin + primaquin, trimetoprim + dapson eller pentamidin (Rekommendationsgrad C). I lindrigare fall kan även atovaquon vara ett alternativ.

Vid allvarlig infektion med påverkad andningsfunktion bör prednisolon adderas till behandlingen (Rekommendationsgrad C).

### Kirurgi vid invasiv svampsjukdom

Kirurgi kan ibland bli aktuellt vid mögelinfektioner. Vid lungaspergillos behövs sällan kirurgi medan kirurgi vanligen är indicerad vid aspergillusinfektioner i sinus och CNS (Rekommendationsgrad D). Vid infektion med zygomyceter är kirurgi mycket viktigt liksom vid infektioner med andra mer amfotericin B-resistent mögelsvampar.

## Profylax

### Primärprofylax

#### Allogena stamcellstransplantationspatienter

Flukonazol 400 mg/dag är visat kunna minska risken för invasiva svampinfektioner och rekommenderas till mottagare av allogena stamcellstransplantat i det tidiga efterförloppet till transplantationen (Rekommendationsgrad A). Kontrollerade studier beträffande effekten av lägre doser saknas. Vorikonazol är ett alternativ som primärprofylax speciellt hos patienter som bedöms ha en ökad risk för invasiv aspergillusinfektion men biverknings- och interaktionsprofil bör beaktas (Rekommendationsgrad A). Itrakonazolösning och micafungin är tredjehandsalternativ för denna patientkategori (Rekommendationsgrad B). Posakonazol rekommenderas som profylax till allogena HSCT-patienter med akut eller kronisk GVHD som får tung immunsuppressiv behandling (Rekommendationsgrad A).

Profylax mot PCP är indicerat under minst sex månader hos alla mottagare av allogena stamcellstransplantat (Rekommendationsgrad B). Profylax bör pågå till all immunsuppressiv behandling har avslutats och återupptas om immunsuppression återinsätts. (Rekommendationsgrad C). Förstahandsmedlet för PCP-profylax är trimetoprim-sulfametoxazol. Vid sulfaallergi rekommenderas inhalation av pentamidin (Rekommendationsgrad C). Då trimetoprim-sulfametoxazol också har effekt mot *Toxoplasma gondii* bör pentamidininhalationerna hos toxoplasmaseropositiva patienter kompletteras med profylax som är effektiv mot denna organism, till exempel Dapsone, alternativt bör patienterna monitoreras med toxoplasma PCR (Rekommendationsgrad D). Risken för att patienter som är allergiska för trimetoprim-sulfametoxazol också är allergiska gentemot Dapsone uppskattas till 10–20 % men de flesta korsreaktioner som rapporterats har varit av mild svårighetsgrad.

#### Andra patientgrupper med hematologisk malignitet

Profylax med posakonazol kan övervägas till patienter med AML och MDS som får intensiv kemoterapi då denna typ av profylax visats minska risken för invasiva svampinfektioner och även mortaliteten i första hand i invasiv aspergillos (Rekommendationsgrad A). Effekten kan förväntas vara motsvarande för patienter med ALL och intensivbehandlade högmaligna non-Hodgkin-lymfom med långvarig duration av neutropeni men formella studier saknas. Flukonazolprofylax kan övervägas till högriskpatienter med hematologisk malign sjukdom (Rekommendationsgrad B). Dokumentation föreligger för att flukonazol i dosen 400/mg/dag minskar risken för invasiva svampinfektioner, i första hand candidainfektioner, hos patienter med akut leukemi. Lägre doser har bevisad effekt för att minska kolonisering och ytliga svampinfektioner men det föreligger inga data som stödjer att dessa doser minskar risken för invasiva infektioner. Itrakonazolösning är ett möjligt alternativ men läkemedelskoncentrationsbestämningar är i så fall nödvändiga (Rekommendationsgrad B). För andra patienter med hematologisk malign sjukdom rekommenderas ej profylax mot invasiva jäst- eller mögelsvampinfektioner.

PCP-profylax rekommenderas till högriskgrupper såsom efter autolog stamcellstransplantation och ALL (Rekom-

mendationsgrad B). PCP-profylax bör även ges till patienter med lymfoproliferativa sjukdomar, inklusive KLL och myelom, som erhållit behandling med T-cellsupprimerande medel (till exempel fludarabin, alemtuzumab) eller högdos steroider (Rekommendationsgrad B). För patienter som behandlats med alemtuzumab bör profylaxen pågå i minst sex månader efter avslutad behandling (Rekommendationsgrad C). För övriga patientgrupper finns inte tillräcklig dokumentation för att generellt kunna rekommendera profylaxens duration utan bedömning får göras individuellt men bör pågå minst en månad efter avslutad behandling (Rekommendationsgrad D).

### Sekundärprofylax

Patienter som har haft en sannolik eller bevisad invasiv svampinfektion och som skall genomgå allogen SCT eller få ytterligare kemoterapi för hematologisk malignitet rekommenderas sekundär profylax (Rekommendationsgrad B). Vorikonazol är förstahandsmedel, framför allt om patienten bedömts ha haft en invasiv aspergillusinfektion (Rekommendationsgrad B). Liposomalt amfotericin B, caspofungin och posakonazol är möjliga alternativ (Rekommendationsgrad C). Flukonazol är ett möjligt alternativ till patienter som haft en flukonazolkänslig *C. albicans*-infektion (Rekommendationsgrad D).

Sekundärprofylax bör ges efter PCP-infektion under minst sex månader eller till dess att den underliggande immundefekten har bedömts ha restituerats i tillräcklig utsträckning (Rekommendationsgrad C).

### Invasiva svampinfektioner hos barn med hematologisk sjukdom eller som genomgått stamcellstransplantation

Särskilt stor risk att insjukna i invasiva svampinfektioner har barn med medfödda immun- eller granulocytfunktionsdefekter. Dessutom drabbas mycket underburna nyfödda och de tyngst behandlade barnen inom hematologi/onkologi och stamcellstransplanterade. *C. albicans* står för mer än hälften av alla candidainfektioner, medan *C. parapsilosis* är den näst vanligaste varianten hos barn. *C. glabrata* och *C. tropicalis* har dock ökat i frekvens även hos barn. Under senare faser av intensiv kemoterapi eller efter transplantation kan frekvensen aspergillusinfektioner närma sig eller överstiga incidensnivån för *Candida* spp.

Upprepade positiva blododlingar med *Candida* hos barn med central infart predikerar en hög risk för disseminerad candidos. Katetern måste då bytas liksom om orsakande candidaart är *C. parapsilosis*.

Principerna för profylax och behandling överensstämmer med dem som tillämpas för vuxna, men farmakokinetiken är vanligen snabbare eller otillräckligt belyst för flera preparat. Indikationerna har därför vissa begränsningar när det gäller echinocandinerna och azolpreparaten förutom flukonazol (Tabell VII).

Som profylax mot *Candida* används främst flukonazol 3–6 mg/kg hos riskfall vid långvarig neutropeni eller vid allogen SCT. In- och utsättning och dosändringar av azolpreparat kräver normalt koncentrationsbestämning och

dosjustering av cyklosporin och takrolimus. Azolpreparaten ökar också risken för neurotoxicitet av vinkristin. Där stor risk för flukonazolresistens eller mögelsvampinfektion föreligger, har profylax med liposmalt amfotericin B två till tre gånger per vecka föreslagits, då underlaget för användning av itraconazol och posakonazol för profylax hos barn är otillräckligt. Värdet av profylax med itraconazol, som tas upp intracellulärt i granulocyterna, är dock dokumenterat hos barn med kronisk granulomatös sjukdom. Micafungin är dokumenterat som profylax mot invasiv svampinfektion hos barn men behöver ges intravenöst. Enligt rekommendation från EMA bör användningen begränsas till situationer där andra antimykotika inte kan tillämpas. Anledningen är att levertumörutveckling observerats i råttförsök.

Vid empirisk behandling är konventionellt amfotericin B och liposmalt amfotericin B de mest beprövade alternativen till barn i alla åldrar. Vid invasiva infektioner med flukonazol-känsliga candidastammar kan flukonazol sannolikt användas i dosering 12 mg/kg/dag även på spädbarn och underburna barn, enligt nyare data. Av echinocandinerna har micafungin bäst kartlagd farmakokinetik hos barn, där en högre dos än hos vuxna behövs för att få CNS-penetration.

Vorikonazol är förstahandsmedel vid invasiv aspergillos, särskilt vid CNS-engagemang, pga. hög vävnadspenetration. Vorikonazol kräver högre dos hos barn än hos vuxna (Tabell VII). Då farmakokinetiken inte är väl kartlagd hos nyfödda och underburna tillråds här försiktighet bland annat på grund av risken för retinaskador.

**Tabell VII. Antimykotika vid behandling av invasiva svampinfektioner hos barn.**

<b>Flukonazol</b>	Godkänt för behandling av barn med <i>Candida</i> i alla åldrar. Kortare halveringstid än hos vuxna kräver högre dosering, enligt nya data inklusive nyfödda/prematurer, 12 mg/kg/d vid invasiv candidainfektion. Dosering enligt FASS således troligen inaktuell för barn < 1 mån. Koncentrationsbestämning därför motiverad hos dessa. Profylax 3–6 mg/kg/d.
<b>Itraconazol</b>	Utvärdering/ godkännande saknas för barn, klinisk användning finns rapporterad. Högre doser/kg behövs än till vuxna. Behandling följs med koncentrationsbestämning. GI-biverkningar vanligare än hos vuxna, risk för interaktion och neurotoxicitet av vinkristin. Dosering: 5 mg/kg × 2 dag 1, sedan 2,5 mg/kg × 2/d.
<b>Vorikonazol</b>	Godkänt för behandling av barn i åldern > 2 år. Rek. som förstahandsmedel vid invasiv aspergillos hos barn, i synnerhet vid CNS-infektion. Utvärdering saknas för barn < 2 år. Dosering: 7 mg/kg × 2/d för barn < 12 år. Risk för interaktion och neurotoxicitet av vinkristin.
<b>Posakonazol</b>	Utvärdering/godkännande saknas för barn, begränsad klinisk användning finns rapporterad. För barn över 3 år tycks vuxendosering 400 mg × 2 /d eller cirka 20 mg/kg/d ge få biverkningar och adekvat koncentration. Interaktion med vinkristin med neurotoxicitet rapporterat.
<b>Amfotericin B</b>	Stor klinisk erfarenhet och publicerade data finns för behandling av barn i alla åldrar. Gynnsammare biverkningsprofil än hos vuxna, men har i stor utsträckning ersatts av AmBisome. Dosering: 1 mg/kg/d.
<b>AmBisome och Abelcet</b>	Godkänt för behandling av barn äldre än en månad. Begränsad klinisk erfarenhet och vissa publicerade data finns för nyfödda och underburna. Dosering: AmBisome 1–5 mg/kg/d efter indikation. Abelcet 5 mg/kg/d.
<b>Caspofungin</b>	Godkänt för behandling av barn i alla åldrar, men fortfarande begränsad erfarenhet för barn < 1 år. Snabbare elimination hos barn < 12 år. Dosering: 70 mg/m <sup>2</sup> dag 1, sedan 50 mg/m <sup>2</sup> /d. Nyfödda och < 3 mån 25 mg/m <sup>2</sup> /d.
<b>Micafungin</b>	Godkänt för barn. På grund av risk för eventuell levertumörutveckling som observerats hos råttor bör det enligt EMA användas endast där andra antifungala medel inte kan tillämpas. Dosering: 2 mg/kg/d, Profylax 1 mg/kg/d. Barn under 2 år kräver högre dos 3 mg/kg/d, prematurer upp till 10 mg/kg/d.
<b>Anidulafungin</b>	Utvärdering/godkännande saknas för barn, klinisk användning finns rapporterad.
<b>Flucytosin</b>	Klinisk erfarenhet och publicerade data finns för behandling av barn i alla åldrar. Preparatet används dock normalt inte inom pediatrik hematologi på grund av benmärgstoxicitet. Koncentrationsbestämningar obligatoriska. Dosering: 100–200 mg/kg/d.

## Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

## Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

## Arbete med uppdaterade rekommendationer vid expertmötet om invasiva svampinfektioner.



Foto: Bo Bergman

Bild 1: Jan Sjölin och Ola Blennow. Bild 2: Jan Sjölin, Charlotta Edlund och Erik Eliasson. Bild 3: Mats Kalin, Agneta Aust-Kettis och Per Ljungman. Bild 4: Anders G Johansson, Anders Wahlin, Stig Lenhoff och Gisela Otto.

**Deltagarlista**

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Docent Agneta Aust-Kettis  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Bo Bergman  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Biträdande överläkare Ola Blennow  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Mikrobiolog Erja Chryssanthou  
Klinisk mikrobiologi  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Professor Charlotta Edlund  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Erik Eliasson  
Farmakologiska laboratoriet  
Klinisk Farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Docent, överläkare Vanda Friman  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
416 85 Göteborg

Assistent Malika Hadrati  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Anders G Johansson  
Klinisk mikrobiologi  
Universitetssjukhuset i Linköping  
58185 Linköping

Professor Mats Kalin  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Docent, överläkare Lena Klingspor  
Klinisk mikrobiologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Överläkare Stig Lenhoff  
Hematologiska kliniken  
Skånes universitetssjukhus, Lund  
221 85 Lund

Professor, överläkare Per Ljungman  
Hematologiskt centrum  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare Gisela Otto  
Infektionskliniken  
Skånes Universitetssjukhus, Lund  
221 85 Lund

Professor, överläkare Jan Sjölin  
Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Överläkare Erik Svensson  
Bakteriologiska laboratoriet  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Box 7193  
402 34 Göteborg

Professor, överläkare Anders Wahlin  
Hematologi  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Professor, överläkare Jacek Winiarski  
Barnmedicin 1, B56,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm