

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

– bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Invasiva svampinfektioner vid hematologiska maligniteter – diagnostik

Lena Klingspor

Sammanfattning

Invasiva svampinfektioner är ett ökande problem. De vanligaste invasiva svampinfektionerna i Sverige som drabbar patienter med hematologiska maligniteter är jäst- och mögelsvampsinfektioner (opportunistiska infektioner) orsakade av candidaarter, *Pneumocystis jirovecii*, aspergillusarter, och mukormykos (zygomykos). Mindre vanligt förekommande är kryptokocker.

Snabb och korrekt diagnostik är av största vikt då mortaliteten är hög hos patienter med hematologiska maligniteter. Diagnostiken är svår. De diagnostiska tester som finns tillgängliga och som redovisas i denna artikel är direktmikroskopi, odling, histopatologi, serologiska tester (antigen och antikroppar), metaboliter, immunofluorescens samt molekylärbioologiska metoder. För de serologiska och molekylärbioologiska metoderna har gjorts en gradering (enligt The Infectious Diseases Society of America [IDSA] rekommendation) av evidens.

Bakgrund

Invasiva svampsjukdomar (för definition se Tabell I och II) drabbar främst patienter med nedsatt immunförsvar och är ett ökande problem. De vanligaste invasiva svampinfektionerna i Sverige som drabbar patienter med hematologiska maligniteter är jäst- och mögelsvampsinfektioner (opportunistiska infektioner) orsakade av:

- Candida
- Aspergillus
- Mukormykos (Zygomycos)

Mindre vanligt förekommande är:

- Kryptokocker
- Malassezia
- Saccharomyces
- Trichosporon
- Hyalohyphomykos
- Phaeohyphomykos

Diagnostik av icke inhemska svampar som kan ge upphov till invasiv sjukdom tas ej upp här. Utredning och provtagning för respektive svampinfektion följer nedan.

(För gradering av evidens se Tabell III.)

Candidos

En infektion som orsakas av jästsvampar tillhörande genus *Candida*. De kliniska manifestationerna vid invasiv sjukdom kan vara systemiska som vid septikemi, meningit (akut disseminerad candidos), endokardit och hepatosplen candidos (kroniskt disseminerad candidosis). Även andra organ kan infekteras som njure, ögon, skelett och leder.

Förekommer globalt. Finns i stort sett överallt i omgivningen och förekommer naturligt i normalfloran hos människor. Etiologiska agens: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* och *C. kefyr* mm.

Mikroskopi

Mikroskopi från normalt sterila kroppsvätskor (Calcofluor white) och biopsimaterial påvisar jästceller, med eller utan hyfer/pseudohyfer.

Tabell I. Kriterier för bevisad invasiv svampsjukdom (innefattar ej endemiska mykoser).**Analys och provmaterial mögel och jäst (a)****Mikroskopisk analys – sterilt material**

Histopatologisk, cytopatologisk, eller direkt mikroskopisk examination (b).

Av provmaterial som erhållits med (fin)nålsaspiration eller biopsi i vilka hyfer eller jästliknande celler ses tillsammans med omgivande vävnad.

Histopatologisk, cytopatologisk, eller direkt mikroskopisk examination (b) av provmaterial som erhållits med (fin)nålsaspiration eller biopsi från ett normalt sterilt område (annat än mukösa membran) som visar jästceller som till exempel *Cryptococcus*-arter som har kapselförsedda jästceller eller candidaarter som har pseudohyfer eller äkta hyfer (c).

Odling – sterilt material

Fynd av mögel eller "svart jäst" genom odling eller provmaterial som erhållits med steril teknik från ett normalt sterilt och kliniskt eller radiologiskt onormalt område med en infektiös sjukdomsprocess, exkluderar BAL (broncho alveolar lavage vätska), kranial sinushåla och urin.

Fynd av jäst genom odling eller provmaterial som erhållits med steril teknik (inkluderar nytt insatt p < 24 timmar sedan), drän från ett normalt sterilt område som visar ett kliniskt eller radiologiskt onormalt område tillsammans med en infektiös sjukdomsprocess.

Blod

Blododling som innehåller mögelsvamp (d) (t.ex. *Fusarium*-arter) i ett sammanhang som är kompatibelt med en infektiös sjukdom.

Blododling som innehåller en jästsvamp (till exempel *Cryptococcus*- eller candidaarter) eller jästliknande svampar (till exempel *Trichosporon*-arter).

Serologisk analys – cerebrospinalvätska

Fynd av kryptokockantigen i cerebrospinalvätska talar för disseminerad kryptokockos.

a) om odling finns att tillgå, skall identifikation till genus eller artnivå göras.

b) vävnad och celler som skickas för histologisk eller cytologisk undersökning skall färgas med Grocott-Gomori methenamine silverfärgning och periodic acid Schiff stain, för att underlätta inspektion av svampstrukturer. Om möjligt skall direktmikroskopi av provmaterial utföras från foci, relaterat till invasiv svampsjukdom, och färgas med en fluroscerande färg (t.ex. calcofluor eller blankophor).

c) *Candida*-, *Trichosporon*-, och jästliknande *Geotrichum*-arter och *Blastoschizomyces capitatus* kan också bilda pseudohyfer eller äkta hyfer.

d) Fynd av aspergillusarter från blododlingar är alltid en kontamination.

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Clin Infect Dis 2008;46:1813–21.

Tabell II. Kriterier för sannolik svampsjukdom (innefattar ej endemiska mykoser).**Mykologiska kriterier**

Direkta tester (cytologi, direktmikroskopi, eller odling).

Mögelsvamp i sputum, bronkskölvätska, bronkborste, eller sinusaspiratprover, visat genom ett av följande:

Förekomst av svampelement som indikerar en mögelsvamp.

Fynd vid odling av en mögelsvamp (till exempel *Aspergillus*-, *Fusarium*-, *Zygomycetes*- eller *Scedosporium*-arter).

Indirekta tester (detektion av antigen eller cellväggsinnehåll) (e).

Aspergillos.

Galactomannan-antigen detekterat i plasma, serum, bronkskölvätska, eller CSF.

Invasiv svampsjukdom annat än kryptokockos och zygomycos.

β -D-glukan detekterat i serum.

NOTERA – Sannolik invasiv svampsjukdom kräver närvaro av en värdfaktor, ett kliniskt kriterium och ett mykologiskt kriterium. Fall som uppfyller kriterium för värdfaktor och ett kliniskt kriterium men där ett mykologiskt kriterium saknas betraktas som en möjlig invasiv svampsjukdom.

a) Värdfaktorer är inte synonyma med riskfaktorer och karakteriseras av vilka individer som är predisponerade individer för invasiv svampsjukdom.

De är primärt avsedda att gälla patienter som behandlas för malign sjukdom och mottagare av allogena stamceller och solida organtransplantationer.

Dessa värdfaktorer är också applicerbara på patienter som behandlas med kortikosteroider och andra T-cellshämmande medel liksom patienter med primära immunbristsjukdomar.

b) Måste vara förenligt med mykologiska fynd, om några, och måste vara temporärt relaterade till en pågående episod.

c) Vartenda rimligt försök skall göras för att utesluta en alternativ etiologi.

d) Förekomsten av tecken och symtom som är förenliga med sepsissyndromet indikerar akut disseminerad sjukdom, medan avsaknaden utmärker kronisk disseminerad sjukdom.

e) Dessa tester är primärt applicerbara på aspergillos och candididos och är inte användbara vid diagnos av infektioner beroende på *Cryptococcus*-arter eller *Zygomycetes* (till exempel *Rhizopus*-, *Mucor*- eller *Absidia*-arter). Detektion av nukleinsyra är inte inkluderad, därför att denna metod ännu inte är validerad och standardiserade metoder saknas.

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Clin Infect Dis 2008;46:1813–21.

Tabell III. The infectious diseases society of america (IDSA) – United States public health service grading system for ranking recommendations.**Strength of recommendation**

- A. Good evidence to support a recommendation for use
- B. Moderate evidence to support a recommendation for use
- C. Poor evidence to support a recommendation for use

Quality of evidence

- I. Evidence from randomized, controlled trial ≥ 1 properly randomized, controlled trial.
- II. Evidence from > well-designed clinical trial, without randomization; from Cohort or case-controlled analytic studies (preferably from ≥ 1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments.
- III. Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Odling**Blod**

Trots att candidemi borde förekomma vid fall av invasiv candidos visar retrospektiva studier att blododlingar är positiva i mindre än 50 % hos patienter med obduktionsverifierad invasiv candidos. I Sverige och Europa är den vanligast isolerade svampen från blododlingar *C. albicans*, följd av *C. glabrata* hos vuxna och *C. parapsilosis* hos barn. *C. glabrata* isoleras oftare hos äldre patienter.

Hos patienter med hematologiska maligniteter är icke-albicansarter dominerande i blod (1,2). I en ännu ej publicerad nationell candidemistudie från Smittskyddsinstitutet under perioden september 2005 till augusti 2006 påvisades icke-albicansarter i 52,4 % hos denna patientgrupp. Ofta påpekas att stor volym blod är särskilt viktig för svampodling. Vissa system har speciella blododlingsflaskor för svamp.

En nyligen publicerad artikel visar dock att Mycosis IC/F-medium (Bactec 9340) är mer känslig och detekterar snabbare, speciellt de två vanligaste arterna vid candidemi, *C. albicans* och *C. glabrata* jämfört med Plus Aerobic/F-standard bakteriologiska medium (Bactec 9240). En tydlig överlägsenhet visade Mycosis IC/F-mediet för diagnos av *C. glabrata* (31 av 31, 100 %, mot 18 av 31, 58 %, $P < 0,0001$). Medeltiden för detektion är även signifikant kortare ($P < 0,0001$). Mycosis IC/F-mediet är även känsligare än Plus Aerobic/F-standard vid samtidig förekomst av bakteriell blodinfektion (3).

Vid fynd av jästsvamp i blododlingar kan *in situ*-hybridisering (Traffic Light PNA FISH-testet) ge ett snabbt preliminärsvärde (1,5 timmar) (4).

Blodkatetrar

Inneliggande blodkatetrar kan, särskilt om de legat länge, infekteras av *Candida* och en dissemination kan ske. Ibland föregås denna av förekomst av svampceller i urinen. Blododling bör om möjligt ej enbart tas via inneliggande katetrar utan bör vara ett komplement till perifera blododlingar. Positiv svampodling från kateter bör om möjligt leda till att katetern tas bort (5).

Likvor

Positiva odlingar från likvor förekommer sällan hos vuxna patienter med hematologiska maligniteter.

Urin

Den kliniska betydelsen av candiduri är svårvärderad. Vissa författare anser att urinvägsinfektion föreligger (vid kastat urinprov eller prov taget vid kateterisering) om urinsediment innehåller $\geq 1 \times 10^3$ CFU/mL. Rekommendationer från IDSA är att candiduri skall behandlas hos följande patientgrupper: Njurtransplanterade patienter, patienter som genomgår kirurgiska ingrepp i urinvägarna, spädbarn med låg födelsevikt (prematurer), neutropena patienter och patienter med symtom (6).

BAL (bronkoalveolärt lavage)

Positiva odlingar ifrån BAL är svårvärderade och fynden måste sättas i relation till patientens grundsjukdom.

Hepatosplen candidos

Odlingar av biopsimaterial är positiva i cirka 20–30 %.

Direktmikroskopi är känsligare.

Realtids-PCR: preliminära resultat är lovande.

Övriga odlingar

Kutan infektion kan vara hematogent spridd infektion, vilket kan förekomma hos neutropena patienter.

Isolat vid odling bör art- och resistensbestämmas.

Serologi vid candidainfektion

Serologisk diagnostik vid candidainfektioner är av varierande värde i klinisk praxis.

Antikroppar

Antikroppsbestämningar är mindre användbara för immunosupprimerade patienter.

Antigen

Flera antigenester finns med varierande sensitivitet och specificitet och begränsat praktiskt kliniskt värde (7).

Kombinerade antikropp-antigentester

”Platelia Candida Antikropp test” (Biorad): En ELISA-metod som detekterar anti-mannan antikroppar i humant serum.

”Platelia Candida Antigentest” (Biorad): En ELISA-test som detekterar mannan i humant serum.

Om bägge testerna kombineras uppges en sensitivitet på 80 % och en specificitet på 93 %. Kräver upprepade provtagning beroende på snabb clearance av antigen från blod (15,16). I en retrospektiv studie analyserades sera från hematologpatienter på IVA.

Känsligheten av de kombinerade testerna varierar med art (8,9).

- C. albicans* (n = 21) 100 %
- C. glabrata* (n = 2) 83 %
- C. tropicalis* (n = 10) 80 %
- C. parapsilosis* (n = 10) 40 %
- C. krusei* (n = 8) 50 %
- C. kefyr* (n = 2) 50 %

Se Tabell IV. ECILs rekommendation vid användning av Platelia Candida antigen och antikropp test (Biorad).

Tabell IV. Rekommendation* – Platelia Candida antigen (Ag) och antikropp (Ak) test.

Att använda både Ag/Ak är att föredra framför att enbart använda Ag eller Ak för att diagnostisera invasiv candidainfektion**:	BII
Kombinerad Ag/Ak-testning är användbart för att stödja diagnosen candidemi:	CI
Kombinerad Ag/Ak-testning är användbart för att stödja diagnosen hepatosplen candidos:	BIII

*3rd European Conference on infections in leukemia. Juan-les-Pins, september 25, 2009.

**studierna inkluderade patienter där en majoritet var IVA/kirurgiska patienter.

Metaboliter

L-arabinitol produceras normalt i kroppen och utsöndras via njurarna. *C. albicans*, samt i varierende grad även andra candidaarter, kan bilda enantiomeren D-arabinitol. Såväl D- som L-arabinitol kan påvisas med gaskromatografiska metoder. Koncentrationen i serum och urin påverkas av njurfunktionen, varför man använder sig av kvoten D/L-arabinitol. Arabinitolkvoten i urin har i några studier visats vara av varierande värde vid invasiv candidainfektion hos neutropena patienter. Bestämning av metaboliterna D- och L-arabinitol i urin (10,11) kan utföras i Lund.

Molekylärbiologiska metoder

PCR

Dessa metoder är fortfarande under utveckling. Realtids-PCR för detektion av *Candida*-DNA i blod, plasma, BAL samt ett flertal andra kroppsvätskor såsom galla, abscess, dränvätska, vissa biopsier mm. (Karolinska Universitetslaboratoriet) (12). PCR-metoden kan detektera huruvida

provet innehåller *Candida*-DNA eller ej. Till artnivå kan på begäran *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* samt *C. lusitaniae* bestämmas. Viss korsreaktion förekommer mellan *C. albicans*/*C. dubliniensis* och *C. parapsilosis*.

Sekvensering

Sekvensering av jästsvampsisolat kan på begäran utföras på Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Pyrosekvensering av jästsvampsisolat är en ny snabb metod för typning av *Candida* till artnivå (Karolinska Universitetslaboratoriet, Huddinge) (13).

Histopatologi

Histopatologi enbart eller tillsammans med odling kan ge definitivt bevis. *Candida*, liksom alla svampar, kan visualiseras med Grocott, metaminsilver, PAS-färgning eller Blanchoflour/Calcoflour. Monoklonala samt polyklonala antikroppar som binder specifikt till *Candida* kan vara ett komplement till konventionell histopatologisk diagnostik (14,15).

Övriga undersökningar

Datortomografi (CT) och magnetröntgenundersökning (MR) kan vara till hjälp vid diagnos av kronisk disseminerad candidos med infektion av lever och mjälte och kan bestämma vidden av ett engagemang av hjärnan. En normal CT av levern har ett högt negativt prediktivt värde.

Ögonspeglning kan påvisa svamplesioner (bomullsexsudat) i glaskropp och retina.

UKG kan vara av värde för att detektera vegetationer på hjärtklaffarna.

Mikrobiologiska data

Direktmikroskopi

I fluoroscensmikroskop med blanchoflor/calcoflour white eller ljusmikroskop med gramfärgning: *Candida* spp. Förekommer dels som fyra till sex mikrometer stora ovala jästceller och dels som knoppande jästceller samt pseudohyfer/hyfer.

Odling

Odling (från ytliga kroppslokaler, biopsier, aspirat) vid 37°C; jästsvamp växer oftast fram inom 24–48 timmar.

Aspergillus

Aspergillus kan ge upphov till ett spektrum av sjukdomar. Hos patienter med hematologiska maligniteter kan *Aspergillus* ge upphov till systemisk och disseminerad sjukdom. Mortaliteten är hög. I de flesta fallen startar infektionen i lungor och/eller sinus och kan därefter spridas till CNS, hjärta, njurar, mm.

Typen av sjukdom och svårighetsgrad beror på patientens immunstatus (underliggande sjukdom, behandling). Förekommer globalt. Inkluderar arter som *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* och *A. terreus*.

Cirka 95 % av invasiva aspergillusinfektioner orsakas av *A. fumigatus*, *A. flavus* och *A. niger*.

Mikroskopi

Vid mikroskopi ses septerade hyfer.

Sputum

Begränsad användning vid invasiv sjukdom.

BAL (bronkoalveolärt lavage)

Ibland till hjälp vid invasiv sjukdom.

Histopatologi

Provtagning med biopsi är en pålitlig diagnostisk metod. *Aspergillus* kan visualiseras med Grocott, metaminsilver, PAS-färgning eller Blanchoflour/Calcoflour, dock liknade utseende vid infektion av *Fusarium* och *Scedosporium*. Monoklonala samt polyklonala antikroppar som binder specifikt till *Aspergillus* finns (14,15).

Odling

- Kan ge definitiv diagnos.
- Tolkning kan vara svår, särskilt för isolat från luftvägarna inklusive sinus.
- *Aspergillus* isoleras aldrig ifrån blod, sällan ifrån urin eller likvor.
- *Aspergillus* kan ibland isoleras ifrån sår.

Serologi

Antikroppar – precipiterande antikroppstester är av litet värde hos immunsupprimerade patienter.

Antigen

Antigentest är av värde vid invasiv aspergillos: ELISA för galaktomannan (Platelia Aspergillus: BioRad, godkänt av FDA 2003). Två gånger per vecka föreslås vid ”hög och intermediära” riskpatienter (5) (Platelia: sensitivitet 90 % och en specificitet på 84 %, när en serie av serumprover tas) (16). Utförs på serum/plasma och liquor: cut-off 0,5.

BAL cut-off 1.

Se Tabell V och VI. ECILs rekommendation vid användning av Platelia Aspergillus: BioRad-test.

Varierande resultat föreligger mellan olika laboratorier (17).

Falskt positiva reaktioner förekommer, se Tabell VII.

Tabell V. Rekommendation – Platelia Aspergillus Antigen (Ag)*.

- Tillverkaren rekommenderar en cut-off på 0,5 för Platelia Aspergillus i serum.
- Detektion av galactomannan i BAL-vätska kan användas för att stödja diagnosen invasiv aspergillos hos neutropena och icke-neutropena patienter. Avhängigt en rekommenderad cut-off av tillverkaren, rekommenderas en cut-off på 1,0 (BIII).
- Detektion av galactomannan i cerebrospinalvätska kan stödja diagnosen.
- Centralnervös systemisk aspergillos. Avhängigt en rekommenderad cut-off av tillverkaren, rekommenderas en cut-off på 0,5 (BIII).
- Erfarenheterna av galactomannandetektion i pleuravätska, sputum eller urinen är inte tillräckliga för att rekommenderas (CIII).

*3rd European Conference on infections in leukemia. Juan-les-Pins, september 25, 2009.

Tabell VI. Galactomannan – rekommendation för en strategi hos vuxna*.

- Prospektiv monitorering av serum är en möjlig (strategi) ansats för vuxna neutropena patienter som genomgår intensiv kemo-terapi för leukemi eller erhåller allogen stamcellstransplantation, för tidig diagnos av invasiv aspergillos (AII). (Notera: Plasma kan också användas [CIII].)
- Galactomannanmonitorering rekommenderas var tredje till fjärde dag hos patienter på sjukhus (AII).
- Persisterande galactomannanantigenemi under behandling är ett dåligt prognostiskt tecken och skall omedelbart leda till en omvärdering av patientens omhändertagande (BII).
- En diagnostiskt driven strategi som inkorporerar galactomannanmonitorering skall kombineras med hög upplösnings-CT-bild, lämplig klinisk och mikrobiologisk evaluering för att diagnostisera invasiv aspergillos tidigt. Ett enstaka prov med galactomannan-index $\geq 0,7$ eller 2. Konsekutiva prov med ett index $\geq 0,5$ skall omedelbart leda till en noggrann diagnostisk uppföljning (AII).

*3rd European Conference on Infections in Leukemia Juan-les-Pins, September 25, 2009.

PCR

PCR-screening två gånger per vecka på helblod föreslås vid hematologiska hög/intermediära riskpatienter (5).

Ett flertal metoder finns beskrivna (18,19).

Realtids-PCR för detektion av *Aspergillus*-DNA (detekterar *A. fumigatus*, *A. flavus*, versicolor samt *A. niger*) i blod, BAL samt ett flertal andra kroppsvätskor samt vissa biopsier (Karolinska Universitetslaboratoriet, Huddinge) (12,20,21, 22). Se Tabell VIII.

Svamp**Detektion av 1,3-β-D-glukan**

(Fungitel assay, Associates of Cape Cod Inc är godkänd av FDA och EORTC/MSG.)

Glukan kan förekomma i blod hos patienter med infektioner orsakade av en rad olika svamppatogener som *Candida*-, *Aspergillus*-, *Fusarium*-, *Saccharomyces*-, *Trichosporon*- och *Acremonium*-arter (23–26) och även *Pneumocystis jiroveci* (27). Metoden identifierar inte infektionen till genusnivå. Testen uppvisar en känslighet på 67–100 % och en specificitet på 84–100 % utom i fall med kryptokockos eller zygomycos som producerar lite 1,3-β-D-glukan.

Se Tabell X. ECILs rekommendation vid användning av 1,3-β-D-glukantest.

Tabell VII. Galactomannan – falskt positiva reaktioner*.

- Samtidig behandling med vissa batcher av betalaktamantibiotika piperacillin/tazobactam, amoxicillin-klavulansyra och ampicillin.
- Korsreaktion med andra svamparter än *Aspergillus* sp. ansvariga för invasiv svampsjukdom inkluderande *Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* sp.
- Korsreaktion med transfunderat eller antiglobulinerat blod
- Cyklofosamid.
- Mukositt.
- Barn – mjölkbaserad kost, näringstillskott som innehåller sojabönsproteiner. Neonataler, nyfödda som ammas.#

*3rd European Conference on infections in leukemia. Juan-les-Pins, september 25, 2009.

#Bifidobacterium lipoteichoic acid liknar epitopen för galactomannan och reagerar därför med den monoklonala antikroppen EB-A2 som också används i ELISA-testet.

Tabell VIII. Galactomannan – faktorer som påverkar analysens prestanda*.

- Epidemiologiska faktorer (Pfeiffer, et al. Clin Inf Dis 2006;42:1417–27).
- Patientpopulation
- Provtagningsstrategi
- Definition av ett positivt resultat
- Definition av invasiv aspergillos
- Prevalensen av invasiv aspergillos
- Cut-off tröskelvärde
- Laboratorieerfarenhet
- Biologiska faktorer (Mennink-Kersten, et al. Lancet Infect Dis 2004;4: 349–57)
- Platsen för infektion
- Aspergillusart som orsakar infektion
- Mikroomgivningen vid platsen för infektion (environment at the site of infection [näringämnen, syrenutrients, oxygentillgång, pH]).
- Exponering för svampmedel
- Molekylär konfiguration av det frisläppta galactomannanet
- Underliggande sjukdom och grad av immunosuppression
- Renalt clearance, hepatisk metabolism
- Förekomst av galactomannanantikroppar
- Förvaring av provet
- Förbehandlingsförfarande av provet

*3rd European conference on infections in leukemia. Juan-les-Pins, September 25, 2009.

Tabell IX. ECIL – PCR-rekommendation*.

Nuvarande status av den tekniska och kliniska valideringen av PCR för *Aspergillus* i blod och andra kroppsvätskor möjliggör för närvarande inte en rekommendation för användning i kliniskt bruk.

Den tekniska rekommendationen från EAPCRI (European Aspergillus PCR Initiative) för *Aspergillus*-PCR har blivit publicerad efter ECIL-3-mötet och rekommenderas nu av ECIL*.

*Aspergillus PCR: one step closer towards standardization. White L, Bretagne S, Klingspor L, et al. Clin Microbiol 2010.

*3rd European Conference on infections in leukemia. Juan-les-Pins, september 25, 2009.

Tabell X. Rekommendation 1-3- β -glukantest (BG)*.

Screening av BG för att diagnostisera invasiv svampinfektion rekommenderas för vuxna hematologiska högriskpatienter (förlängd neutropeni efter induktion/konsolideringskemoterapi vid akut leukemi eller allogent HSCT).

Rekommendationsgrad: moderat bevis att stödja rekommendationen att använda BG.

Bevis kvalitet: bevis från väldesignade kohorter.

IDSA-CDC-grading: BII.

Testning två gånger/vecka, vilket gjorts i de flesta studier, verkar vara en lämplig screeningstrategi.

Tröskelvärde för positivt resultat beror på vilken test som används.

Bevis från tillgängliga data föreslår följande cut-off-värden:

– Fungitell: mellan 60 och 80 pg/mL.

– Wako/Maruha: mellan 7 och 11 pg/mL.

– Fungitec-G: 20 pg/mL.

- Kriterier: att det krävs två på varandra följande prover för att definiera testen som positiv ökar specificiteten men minskar känsligheten.

*3rd European Conference on Infections in Leukemia. Juan-les-Pins, September 25, 2009.

Tabell XI. Varning*.**Falskt positiva BG-resultat kan vara associerade med:**

- Samtidig antimikrobiell terapi (betalactamer)
- Bakteremi
- Hemodialyspatienter (cellulosafilter)
- Patienter som erhåller koagulationsfaktorer/albumin/immunoglobuliner
- Hemolyserade serumprover
- Kontaminerade prover (gasväv som används för desinfektion/omgivningsdamm/organiskt skräp i laboratoriet)

Falskt negativa resultat kan vara associerade med:

- Zygomycos, kryptokockos, andra svampinfektioner
- Svampbehandling (?)

Uppmärksammas bör den tekniska komplexiteten av analysen och kostnaden.

*3rd European Conference on Infections in Leukemia. Juan-les-Pins, September 25, 2009.

Sekvensering

Sekvensering av svampisolat kan på begäran utföras på Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm.

Pneumocystis jiroveci

Pneumocystis jiroveci kan ge allvarlig pneumoni hos personer med nedsatt immunförsvar. Diagnosen pneumocystispneumoni (PCP) ställs vid kliniska symtom och fynd av organismen i prov från luftvägarna.

Immunmorfologi och PCR

För påvisning av pneumocystis 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 ej (förekomst av alveolära makrofager). Påvisande av cystor eller trofozoiter med immunofluorescens i BAL eller inducerat sputum konfirmerar diagnosen. Sputum har dock lägre känslighet.

PCR-metoder med hög känslighet har svårt att skilja mellan kolonisation och klinisk infektion. Möjligen kan kvantifiering med Realtids-PCR lösa detta problem och i framtiden öka värdet av PCR vid PCP (28).

Ett negativt PCR-svar på BAL har dock ett högt negativt prediktivt värde.

Mukormycos (zygomycos)

Involverar framför allt rino-facial-kranialområdet, gastrointestinaltrakten och huden.

Har en förkärlek att invadera arteriella blodkärl, orsakande emoliserings och nekros av omgivande vävnad. Förekommer: globalt.

Inkluderar arter som *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Abisidia*, *Cunninghamella*, *Saksenaea Mortierella*.

Mikroskopi

Förekomst av icke-septerade hyfer med högervinklade förgreningar i material från nekrotiska lesioner, sputum eller BAL är synnerligen signifikant.

Odling

Från näsa, gom och sputum. Odling från biopsi ger säkrast diagnos. Riskpatienter är framför allt patienter med hematologiska maligniteter, allogent stamcellstransplanterade och diabetiker.

Kryptokockos

En lung-, systemisk eller meningitinfektion som startar med inhalation av svampen. Primär lunginfektion ger inga diagnostiska symtom och är oftast subklinisk. Vid disseminerad sjukdom har svampen en predilektion till CNS men även hud, skelett och visceral organ kan involveras. Förekommer globalt (29).

Etiologiskt agens *Cryptococcus neoformans*. Mikroskopisk undersökning av likvor i indiaink-färgning (tuscfärgning) eller blanchofor påvisar kapselförsedda jästceller.

Odlingar från likvor, sputum, blod, urin.

Antigentest på likvor, serum, urin och BAL (Latexagglutinationstest: Immuno-Mycolomics Inc; Meridian diagnostics Inc; Bio-Rad och ELISA: Meridian Diagnostics Inc). Positiva blododlingar eller positivt antigenest förekommer ytterst sällan i Sverige hos patienter med hematologiska maligniteter. Se Tabell XII.

Tabell XII. Kryptokockantigen*.

- Tillgängliga tester:
 - Latexagglutination (LAT)
 - Enzyme immunoassay (EIA)
- Standard för att diagnostisera cryptococcosis
- Falskt positivt resultat vid LAT (0–0,4 %):
 - Reumatoidfaktor
 - Infektioner med andra svampar (t.ex. Trichosporon)
- Proteas-enzymbehandling ökar signifikant specificiteten
- Rapporterad känslighet och specificitet
 - LAT 93–100 % och 93–98 %
 - EIA 85–99 % och 97 %

*3rd European Conference on Infections in Leukemia. Juan-les-Pins, September 25, 2009.

Tabell XIII. Rekommendation*.

Antigen i serum för att diagnostisera disseminerad kryptokockos**	All
Antigen i likvor för att diagnostisera kryptokockmeningit	All
Antigen i serum för att diagnostisera lungkryptokockos	BIII
Användning av baslinje-antigenittrar för prognos	BIII
Användning av serum eller likvorantigenkinetik (titrar) för att bedöma behandlingssvar	CIII

*3rd European Conference on Infections in Leukemia. Juan-les-Pins, September 25, 2009.

**Higher sensitivity in HIV-positive than HIV-negative patients.

Ovanliga jästsvampsinfektioner

Trichosporon kan ge upphov till lokala djupa infektioner: endoftalmit, endokardit, peritonit, lunginfektioner.

Mikroskopi

- Förgrenade hyfer och rektangulära artrosporer
- Knoppande blastosporer

Odling

- Blod, urin och kutana lesioner
- Blododlingar är ofta positiva
- Biopsier från kutana lesioner är ofta positiva

Serologi

- Antigen korsreaktivt med *Cryptococcus neoformans*
- Latexagglutinationstest för kryptokockos är positiv vid trichosporonos

Malassezia

Malassezia furfur är en lipofil jästsvamp som tillhör den normala hudfloran. Den kan dels ge upphov till en kronisk ytlig hudinfektion (Pityriasis [tinea] versicolor), dels systemisk infektion. *Malassezia furfur*-infektion kan förekommer hos neutropena patienter som erhåller intravenösa lipidberedningar. *M. pachydermatidis* är dock ej strikt lipidberoende. Förekommer globalt men är vanligare i tropiska än i tempererade klimat.

Mikroskopi

Mikroskopi av blodutstryk och biopsier från kutana lesioner.

Odling

- Blododling tagen genom kateter, isolering från kateterspets
- Subodling på lipidinnehållande media
- Identifierbara kolonier efter fyra till sex dagar vid 32°C

Saccharomyces cerevisiae – bryggeri- och bagerijäst

Saccharomyces cerevisiae kan i sällsynta fall ge upphov till blodinfektion.

Odling

Blododling kan ge diagnosen.

Ovanliga mögelsvampsinfektioner

Hyalohyphomykos

Orsakas av ett flertal hyalina hyphomyceter där organismen återfinns i vävnad i mycelieform. Detta skiljer den från phaeohyphomykos där svamparna är brunpigmenterade. Hyalohyphomykos är en allmän benämning för att gruppera ovanliga hyalina svamppatogener, sådana som inte har några speciella namn.

Faktorer för akut invasiv sjukdom: Långvarig neutropeni (leukemi eller BMT), kortisonbehandling, cytostatika, AIDS. Inkluderar arter som *Penicillium*, *Paecilomyces Acremonium*, *Beauveria*, *Scopulariopsis*, *Fusarium* och *Scedosporium*.

Fusarium

Liknande sjukdomsbild som vid en invasiv aspergillusinfektion. Vanligast förekommande hos neutropena patienter.

Hudlesioner förekommer i upp till 70 % av fallen. Inhalation av svampen är troligtvis vanligaste inkörsporten. Infektion med fusarium kan komma från en infekterad nagel hos neutropena patienter.

Odling från blod och biopsier från kutana lesioner.

En studie från USA som inkluderar 750 allogent stamcellstransplanterade (SCT) visar en incidens på 1,2 % av invasiva fusariuminfektioner respektive 0,2 % av 1 537 auto-loga SCT (30,31).

Scedosporium/pseudallescheria

Liknande sjukdomsbild som Aspergillus. Drabbar lungor, ögon, öron, CNS och andra inre organ samt mycetom. Förekommer globalt. Infektion med *Scedosporion* kan förekomma vid aspiration av kontaminerat vatten vid druckningstillbud.

Pseudoallescheria boydii (anamorph *Scedosporium apiospermum*). Förekommer vanligtvis i jord.

Scedosporion prolificans förekommer också som patogen hos immunsupprimerade patienter.

Scedosporiumodling från luftvägssekret och likvor.

Paecilomyces

Vanligast arter är *Paecilomyces variotii* och *Paecilomyces lilacinus*. Ovanlig orsak till disseminerad infektion, lunginfektion, endokardit och endoftalmit.

Odling

Kan isoleras från blododling, vävnadsbiopsi och glaskroppsvätska.

Appendix

ECIL är ett initiativ av följande grupper eller organisationer:

The infectious diseases working party of the European group for blood and marrow transplantation,

The infectious diseases group of the European organization for research and treatment of cancer,

The European leukemia Net (EU grant number: LSHC-CT-2004),

The International immunocompromised host society.

Referenser

1. Klingspor L, Tornquist E, Johansson A, et al. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden, Scand J Infect Dis. 2004;36(1):52.
2. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-months European confederation of medical mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(4):317-22.
3. Meyer MH, Letscher-Bru V, Jaulhac B, et al. Comparison of mycosis IC/F and plus aerobic/F media for diagnosis of fungemia by the bactec 9240 system. J Clin Microbiol 2004;42:773-7.
4. Trnovsky J, Merz W, Della-Latta P, et al. Rapid and accurate identification of *Candida albicans* isolates by use of PNA FISHFlow Clin Microbiol 2008;46(4):1537-40. Epub 2008 Feb 20.
5. Richardson MD, Jones BL. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. Third edition. Current medical literature.
6. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Infectious diseases society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. CID 2004;38:161-89.
7. Kibbler CC, Mackenzie DWR, Odds FC. Principles and practice of clinical mycology. Chichester: John Wiley & Sons, 1996.
8. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. J Med Microbiol 2002;51:433-42.

9. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, et al. Contribution of the *placelia candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic candida tropicalis infection in neutropenic adults. J Clin Microbiol 2003;41(10):4551-8.
10. Christensson B, Sigismundsdottir G, Larson L. D-arabinitol – a marker for invasive candidiasis. Medical Mycology 1999;37(6):391-6. Review.
11. Sigismundsdottir G, Christensson B, Björklund LJ, et al. Urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. J Clin Microbiol 2000;38(8):3039-42.
12. Klingspor L, Jalal S. Molecular detection and identification of *Candida* and *Aspergillus* spp. from clinical samples using real-time PCR. Clin Microbiol Infect 2006;12:745-53.
13. Gharizadeh B, Norberg E, Löffler J, et al. Identification of medically important fungi by the Pyrosequencing technology. Mycoses 2004;47(1-2):29-33.
14. Jensen HE, Salonen J, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. J Pathol 1997;181(1):100-5.
15. Jensen HE, Schonheyder HC, Hotchi M, et al. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. APMIS 1996;104(4):241-58. Review.
16. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJ, et al. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. J Clin Microbiol 1995;33(7):1912-4.
17. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- and interlaboratory reproducibility. The dutch interuniversity working party for invasive mycoses. J Clin Microbiol 1998;36(6):1612-6.
18. Hebart H, Löffler J, Meisner C, et al. Early detection of aspergillus infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. J Infect Dis 2000;181(5):1713-9. Epub 2000 May 15.
19. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009;43(7):553-61.
20. Klingspor L, Loeffler J. Aspergillus PCR formidable challenges and progress. Med Mycol 2009;47 (Suppl 1):241-7.
21. White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al. European aspergillus PCR Initiative. Aspergillus PCR: one step closer to standardization J Clin Microbiol 2010;48(4):1231-40.
22. White PL, Perry MD, Loeffler J, et al. European aspergillus PCR initiative. Critical stages of extracting DNA from aspergillus fumigatus in whole-blood specimens J Clin Microbiol 2010;48(10):3753-5.
23. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of realtimePCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1→3)-β-d-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with haematological disorders. J Clin Microbiol 2004;42:2733-41 [PubMed: 15184460].
24. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) β-d-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis 2005;41:654-9.
25. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, et al. Assessment of the clinical utility of serial β-D glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. J Med Microbiol 2008;57(Pt 3):287-95.
26. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of realtimePCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1→3)-β-d-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with haematological disorders. J Clin Microbiol 2004;42:2733-41 [PubMed: 15184460].
27. Held J, Koch M, Reischl U, et al. Serum (1→3)-beta-D-Glucan measurement as early indicator for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and evaluation of its prognostic value. Clin Microbiol Infect 2010 Jul 29 [Epub ahead of print].
28. Alanio A, Desoubeaux G, Sarfati C, et al. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect 2010 Oct 14 [Epub ahead of print].
29. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press 2007;1762-88.
30. Boutati EI, Anaisse EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. Blood 1997;90:999-1008.31.
31. Annaissie EJ, et al. *Fusariosis* associated with pathogenic *fusarium* species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. Clin Infect Dis 2001;33:1871.

Resistensbestämning

Erja Chryssanthou

Invasiva svampinfektioner är ett ökande problem och samtidigt har nya antimykotika kommit på marknaden. Detta har medfört bättre tillgänglighet och ökad användning av antimykotika vilket möjligen kan leda till selektivt tryck och uppkomst av resistens. Flera behandlingsalternativ kräver också bättre information inför valet av antifungalt medel och därför har behovet av resistensbestämning blivit viktigare. Den kliniska nyttan av MIC-värdet är att förutsäga behandlingseffekt. *In vitro*-känslighet innebär dock inte att den antifungala behandlingen alltid har effekt eftersom värdfaktorer spelar en så avgörande roll för utgången. Men *in vitro*-resistens bör tas som ett observandum om att det finns en ökad risk för terapivikt.

Syftet med resistensbestämning är att identifiera isolat som är resistent mot antimykotika. Både naturlig och förvärvad resistens förekommer hos svampar. Korrekt artbestämning och kunskap om artens typiska känslighetsmönster

har en avgörande betydelse för identifiering av isolat med naturlig resistens mot ett antifungalt medel. Resistensbestämning av isolat med naturlig resistens är oftast inte befogad eftersom publicerade *in vitro*-data om nedsatt känslighet eller resistens kan användas som stöd i svarsrapportering från laboratoriet till den behandlande läkaren. Däremot är det viktigt att utföra resistensbestämning för att upptäcka förvärvad resistens hos isolat inom en art som är vanligen primärt känslig. I Tabell I och II visas förväntad antimykotikakänslighet för de vanligast förekommande kliniskt relevanta svamparna (1–7).

Förutom *C. glabrata* och *C. krusei* har *C. inconspicua*, *C. lambica*, *C. norvegensis* med flera naturligt nedsatt känslighet för flukonazol.

Echinocandiner (casprofungin, anidulafungin, micafungin) har ingen *in vitro*-aktivitet mot *Cryptococcus*-, *Malassezia*-, *Trichosporon*- och *Rhodotorula*-arter med flera.

Tabell I. Sannolik *in vitro*-antimykotikakänslighet av 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. lusitanae</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 av 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
<i>Zygomyceter</i> *	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*-arter.

In vitro-känslighet har angivits som S (sannolikt känslig), I (förhöjt MIC-värde) och R (*in vitro*-resistent). Observera att kliniska brytpunkter för mögelsvampar saknas med undantag för *A. fumigatus* som har preliminära brytpunkter för triazolol.

Resistensbestämningsmetoder

Resistensbestämning av jästsvamp

EUCAST-AFSTs (the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee for the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) arbetsgrupp har utvecklat en europeisk standard för resistensbestämning av jästsvamp (EUCAST EDef 7.1) (8). Metodiken liknar den amerikanska Clinical Laboratory Standards Institutes (CLSI) standard (9) men ger snabbare och mer objektiv bestämning av MIC-värdet på grund av större inokulat och högre glukoshalt i buljongen som möjliggör spektrofotometrisk avläsning redan efter 24 h (Tabell III). EUCAST-metoden rekommenderas som referensmetod för resistensbestämning av jästsvamp. För resistensbestämning av icke-jäsande jäst som *Cryptococcus*- och *Trichosporon*-arter rekommenderas en modifierad EUCAST-metod med skakning av mikrotiterplattan vid 30°C (10,11).

E-test

E-test (bioMérieux) är en agardiffusionsmetod för MIC-bestämning. Alla systemiska antimykotika kan testas med E-test. E-test är idag den mest använda rutinmetoden för resistensbestämning av jästsvamp på de kliniska mikrobiologiska laboratorier i Sverige. Det finns flera studier som visar bra överensstämmelse mellan referensmetoderna och E-test (12,13). Det bör noteras att avläsningen av MIC-värdet ibland kan vara svårt på grund av varierande grad av zonväxt och att erfarenhet krävs för att nå reproducerbara resultat. Det senare har observerats i en studie där man fick bättre överensstämmelse mellan E-test och EUCAST MIC-bestämningar på referenslaboratoriet jämfört med E-test-resultat på samma stammar från rutinlaboratorier (14).

VITEK

VITEK 2-system (bioMérieux) är en automatiserad metod som mäter svampväxt spektrofotometriskt och möjliggör samtidig identifiering och resistensbestämning av jästisolatet. För närvarande kan man med VITEK 2 MIC-bestämma för flukonazol, vorikonazol, amfotericin B och flucytosin. Bra överensstämmelse har uppnåtts mellan VITEK 2 och EUCAST-metod samt mellan VITEK och CLSI-metod (13).

Brytpunkter enligt EUCAST-AFST

I arbetsprocessen för att sätta kliniska brytpunkter har EUCAST-AFST-gruppen sammanställt och bearbetat följande aspekter:

1. Identifiering av den vanligaste doseringen av ett antifungalt medel i varje europeiskt land.
2. Definiering av vildtypspopulationer för varje art och bestämning av de epidemiologiska brytpunkterna.
3. Beskrivning av drogens farmakokinetik
4. Granskning av farmakodynamik (tiden över MIC, C_{max}/MIC , AUC/MIC). För drogen mest relevant parameter väljs ut och dess storlek bestäms. I nästa steg görs skattningar, med hjälp av Monte Carlo-simuleringar, av sannolikheten att nå detta mål med den rekommenderade dosen.
5. Undersökning av korrelation mellan MIC-värdet på svampisolatet och kliniskt utfall av behandlade patienter.

Epidemiologiska brytpunkter urskiljer vildtypsstammar från ej-vildtypsstammar det vill säga de med förvärvade resistensmekanismer om antifungala medlet visar bimodal MIC-distribution (11). Om tillräckliga data saknas för att sätta kliniska brytpunkter, exempelvis otillräckliga uppgifter om kliniskt utfall av infektioner orsakade av stammar med förhöjda MIC-värden, rekommenderas användning av epidemiologiska brytpunkter tills mer data blir tillgängligt. För att sätta epidemiologiska brytpunkter har EUCAST-AFST samlat vildtypspopulationer på de viktigaste candidaarterna omfattande ett stort antal MIC-bestämningar utförda med EUCAST-metoden från flera olika laboratorier. På EUCAST hemsida (www.eucast.org) finns även vildtypsdistributioner som visar MIC-distributioner framtagna med E-test och CLSI-metod. En grundläggande regel vid brytpunktssättning är att inte dela vildtypspopulationen eftersom det kan leda till slumpmässig klassificering av isolat till känsliga, intermediärt känsliga eller resistent (15). De epidemiologiska MIC-brytpunkterna enligt EUCAST för de vanligaste candidaarterna som orsakar invasiva infektioner presenteras i Tabell IV.

Tolkning av resistensbestämning av jästsvamp

Kliniska brytpunkter från EUCAST-AFST finns nu tillgängliga för de viktigaste antimykotika och de candidaarter som

Tabell III. Skillnaderna mellan EUCAST- och CLSI-metoderna för resistensbestämning av jästsvamp.

Egenskap	EUCAST EDef 7.1	CLSI M27A3
Glukoskoncentration i MOPS-buffrat RPMI 1 640 buljong	2 %	0,2 %
Inokulatstorlek CFU/mL	0,5–2,5 × 10 ⁵	0,5–2,5 × 10 ³
Inkubationstid och -temperatur	24 h vid 35–37°C	24–48 h vid 35°C
Avläsning	Spektrofotometrisk	Visuell
MIC-värdet Amfotericin B	Lägsta koncentration som inhiberar växt med ≤ 90 %	Lägsta koncentration med utan synlig växt
Azoler och echinocandiner	Lägsta koncentration som inhiberar växt med ≤ 50 %	Lägsta koncentration med tydlig inhibition

orsakar flertalet av de invasiva infektionerna (Tabell V). För bestämning av dessa brytpunkter har MIC-vidtypsdistributioner erhållna med EUCAST-metod använts vilket är viktigt att komma ihåg när mikrobiologiska laboratorier tolkar MIC-värden som de har fått med andra resistensbestämningmetoder.

CLSI har valt att sätta generella brytpunkter för alla candidaarter och skiljer sig på den här punkten från EUCAST-principen att sätta artrelaterade brytpunkter. Dessutom har CLSI andra brytpunkter än EUCAST för triazolol och echinocandiner. Det rekommenderas att inte extrapolera de föreslagna brytpunkterna från EUCAST- till CLSI-metod eller tvärtom (16).

Flukonazol

Resistensbestämning rekommenderas inte för *C. krusei* (naturligt resistent) och *C. glabrata* (naturligt nedsatt känslighet) och därför har de inga brytpunkter. Det saknas tillräcklig evidens för att *C. glabrata* är bra target för behandling med flukonazol.

Vorikonazol

Otillräcklig evidens för att *C. glabrata* och *C. krusei* är bra target för behandling med vorikonazol. Övriga candidaarter saknar brytpunkter (eventuellt 0,25 mg/L men data om korrelationen mellan MIC-värdet och kliniskt utfall är sparsamma).

Posakonazol

C. glabrata, *C. krusei* och *C. guilliermondii* har inga brytpunkter på grund av att det finns väldigt få fall orsakade av dessa arter i kliniska studier. Det är inte känt om vildtypspopulationerna är känsliga eller inte. Övriga candidaarter saknar brytpunkter.

Anidulafungin (grupprepresentant för echinocandiner): *C. parapsilosis* och *C. guilliermondii* har inte fått brytpunkter för att de är dåliga targets för behandling med anidulafungin. Evidens saknas för att sätta brytpunkter för andra candidaarter.

Tabell IV. Epidemiologiska MIC-brytpunkter (mg/L) för candidaarter.

Art	Flukonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Anidulafungin	Amfotericin B
<i>C. albicans</i>	1	0,125	0,06	0,016–0,03	1
<i>C. tropicalis</i>	2	0,125	0,06	0,03–0,06	1
<i>C. parapsilosis</i>	2	0,125	0,06	4	1
<i>C. glabrata</i>	32	1	1	0,03–0,06	1
<i>C. krusei</i>	128	1	0,5	0,06	1
<i>C. guilliermondii</i>		0,25	0,25		
<i>C. lusitaniae</i>		0,06			

Tabell V. EUCAST kliniska brytpunkter för antimykotika.

Antimykotikum	Art	S	I	R
		mg/L		
Flukonazol	<i>Candida</i>	≤ 2	4	> 4
Vorikonazol	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	≤ 0,125		> 0,125
Posakonazol	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	≤ 0,06		> 0,06
Anidulafungin	<i>C. albicans</i>	≤ 0,03		> 0,03
	<i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>	≤ 0,06		> 0,06
Amfotericin B	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>	≤ 1		> 1

Amfotericin B

Data om korrelationen mellan EUCAST MIC och kliniskt utfall saknas för att kunna sätta brytpunkter för andra candidaarter. Enstaka isolat kan visa E-test MIC 2 mg/L för amfotericin B och bör testas om med EUCAST-metoden.

Posakonazol-, anidulafungin- och amfotericin B-brytpunkterna är preliminära och är för närvarande på remiss inom EUCAST-AFST-arbetsgruppen.

Resistensbestämning av mögelsvamp

Metoder

Både EUCAST och CLSI har utarbetat och standardiserat referensmetodik för resistensbestämning av sporulerande mögelsvamp (Tabell VI) (17,18). Dessa metoder är inte anpassade för rutintestning eftersom de är både tekniskt krävande och arbetsintensiva. Därför rekommenderas att kliniskt relevanta mögelisolat bör skickas för resistensbestämning till ett laboratorium som har tillgång till en referensmetod. EUCAST- och CLSI-metoderna har visat utmärkt överensstämmelse inom och mellan laboratorierna (19,20).

Tolkning av resistensbestämning

Den kliniska betydelsen av MIC-värdet har nyligen visats i vissa antimykotikum-aspergillus-kombinationer till exempel har man kunnat urskilja itraconazol-känsliga *A. fumigatus*-stammar från resistent i en djurmodell (21). Azolresistenta invasiva aspergillusgenombrottsinfektioner har rapporterats hos patienter under itraconazolprofylax och vorikonazolbehandling (22,23). Resistent aspergillusstammar har även isolerats från olika djupa infektioner (24). För närvarande har man inte kunnat visa någon korrelation mellan *in vitro*-känslighet av *A. fumigatus* för amfotericin B och *in vivo*-effekt.

Vildtypspopulationer av *A. fumigatus* har tagits fram med EUCAST- och CLSI-metoder och samma epidemiologiska brytpunkter med båda metoderna har definierats för itraconazol (≤ 1 mg/L), vorikonazol (≤ 1 mg/L) och posakonazol ($\leq 0,25$ mg/L) (25,26). Dessa epidemiologiska brytpunkter har visats kunna skilja *A. fumigatus*-vildtypsstammar från dem med resistensmutationer i *cyp51A*-genen (25). Med utgångspunkt från epidemiologiska brytpunkter har Verweij och medarbetare nyligen föreslagit kliniska brytpunkter för

triazoler och *A. fumigatus* (Tabell VII) (27). För närvarande saknar andra *Aspergillus*-arter och annat mögel epidemiologiska och kliniska brytpunkter.

Tabell VII. De föreslagna brytpunkterna för triazoler och *A. fumigatus*.

	MIC (mg/L)		
	Känslig	Intermediär	Resistent
Itraconazol	≤ 1	2	> 2
Vorikonazol	≤ 1	2	> 2
Posakonazol	$\leq 0,25$	0,5	$> 0,5$

Resistensläget i Sverige

Resistens mot antifungala medel blir ett kliniskt problem när prevalensen av resistent isolat ökar i en svamppopulation som normalt är känslig för preparatet eller när incidensen av ovanliga svamparter med nedsatt känslighet blir högre.

Än så länge är resistensproblematiken bland de normalt känsliga candidaarterna ett relativt litet problem i Sverige. Flukonazolresistens påvisades i 0,8 % av 2 055 *C. albicans*-stammar isolerade från oselektade prov vid Karolinska åren 2001–2003 och 2007–2008. Bland 328 *C. albicans*-blodisolat framodlade på Karolinska mellan 2001–2010 hittades inga stammar med nedsatt känslighet mot flukonazol, amfotericin B eller echinocandiner (88 *C. albicans*-isolat), vilket bekräftar bilden av att resistens fortfarande är sällsynt bland *C. albicans* som utgör cirka 60 % av candidemifallen. Två av 49 (6,1 %) *C. parapsilosis* och ett av 15 (6,6 %) *C. tropicalis*-isolat var resistent mot flukonazol. Enstaka stammar har givit amfotericin B MIC = 2 mg/L med E-test men omtestning med referensmetod har visat MIC ≤ 1 mg/L (S). Det viktiga i detta sammanhang är att understryka vikten av korrekt och snabb artidentifiering eftersom andelen arter såsom *C. glabrata*, med nedsatt känslighet för flukonazol, utgör cirka 20 % av alla candidemifallen i Sverige. För övrigt har ett fåtal invasiva *C. glabrata*-stammar visat resistensutveckling mot echinocandiner under pågående behandling med caspofungin på Karolinska, Solna sedan 2005.

Tabell VI. EUCAST- och CLSI-referensmetoder för resistensbestämning av mögelsvamp.

Egenskap	EUCAST E.DEF 9.1	CLSI M38-A2
Inokulat	2–5 × 10 ⁵ CFU per mL	0,4–5 × 10 ⁴ CFU per mL
Standardisering av inokulat	räknas i en räknekammare	justeras med en spektrofotometer
Inkubationstid och -temperatur	48 h i 35°C	48 h i 35°C
Avläsning av MIC-värdet		
Azoler, amfotericin B	Lägsta koncentrationen med optiskt klar brunn (MIC)	Lägsta koncentrationen med optiskt klar brunn (MIC)
Echinocandiner	Minsta effektiva koncentrationen (MEC)	Minsta effektiva koncentrationen (MEC)

A. fumigatus är vanligen känslig för mögelaktiva antimykotika men förvärvat resistens mot triazolol och framför allt itraconazol (i genomsnitt 2 % av stammarna) är ett växande problem i Europa och infektioner med resistenta stammar har lett till terapivikt (28–30). Nyligen har även genombrottsinfektioner under pågående echinocandinbehandling rapporterats (30). Triazolresistens bland de svenska *A. fumigatus*-isolaten är dock fortfarande sällsynt. På Karolinska universitetetslaboratoriet var 1,5 % av de 205 undersökta *A. fumigatus*-isolaten resistenta mot vorikonazol år 2008–2010. Ett isolat (0,5 %) visade resistens mot både itraconazol och posakonazol men var känsligt för vorikonazol. Ett fåtal isolat tillhörande andra *Aspergillus*-arter visade resistens mot någon av azolerna. Naturlig resistens mot amfotericin B identifierades hos *A. terreus* (MIC \geq 4 mg/L). Ett fåtal *A. flavus*- och *A. versicolor*-isolat gav MIC 2 mg/L vilket överensstämmer med att *A. flavus* har oftast högre MIC-värden för amfotericin B än *A. fumigatus* (MIC \leq 1 mg/L) och sporadiska fall av terapivikt har beskrivits med möjligt samband med stammens nedsatta känslighet (31).

Rekommendationer för resistensbestämning

Resistensbestämning rekommenderas för

1. Jästsvispisolat som odlas fram från sterila lokaler (blod, biopsier, likvor, pleuravätska) eller andra djupa isolat (abscesser, operationssår och drän).
 - a. MIC-bestämning för flukonazol, anidulafungin (grupprepresentant för echinocandiner), amfotericin B.
 - b. MIC-bestämning för anidulafungin, amfotericin B (*C. glabrata*, *C. krusei*).
 2. Mögelisolat inför behandling av immunsupprimerade patienter, för övriga isolat efter kontakt med den behandlande läkaren.
 - a. MIC-bestämning för vorikonazol, posakonazol samt itraconazol (CGD- och aspergillompatienter), ev. amfotericin B (*A. fumigatus* och andra aspergillusarter).
 - b. MIC-bestämning för amfotericin B, posakonazol (*Zygomycetes*).
 - c. MIC-bestämning för vorikonazol, posakonazol, amfotericin B (*Fusarium* och *Scedosporium*).
 3. Jäst- och mögelisolat som odlas fram under behandling med antimykotika vid misstänkt terapivikt.
 - a. MIC-bestämning för det aktuella antifungala medlet.
- Anidulafungin rekommenderas som grupprepresentant för echinocandiner vid resistensbestämning. Anidulafunginresistensbestämning och tolkning av MIC-värdet enligt de nya kliniska brytpunkterna identifierar mer träffsäkert de candidastammar som har mutationer i *fksl*- och *fk2*-gener och vilka ger resistens mot echinocandiner än caspofungin som inte har fastställda EUCAST-brytpunkter (32). Resistens mot anidulafungin ger korsresistens mot övriga echinocandiner.
- *A. fumigatus* har flera genetiskt närbesläktade systerarter (t.ex. *A. lentulus*) som visar naturligt nedsatt känslighet mot ett eller flera antimykotika (33). Eftersom dessa arter är mycket svåra att identifiera fenotypiskt på klinisk mikrobiologiska laboratorier utan tillgång till avancerade molekylärbioologiska metoder rekommenderas resistensbestämning av dessa isolat.

- Olika fusariumarters känslighet för antimykotika varierar och därför är korrekt artidentifiering viktigt samt resistensbestämning befogad inför behandling.

Referenser

1. Baddley JW, et al. Patterns of susceptibility of *Aspergillus* isolates recovered from patients enrolled in the transplant-associated infection surveillance network. *J Clin Microbiol* 2009;47:3271–5.
2. Rodriguez-Tudela JL, et al. Epidemiological cutoffs and cross-resistance to azole drugs in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2468–72.
3. Cuenca-Estrella M. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:917–21.
4. Alastruey-Izquierdo A, et al. In vitro activity of antifungals against *Zygomycetes*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 5):71–6.
5. O'Donnell K, et al. Molecular phylogenetic diversity, multilocus haplotype nomenclature, and in vitro antifungal resistance within the *Fusarium solani* species complex. *J Clin Microbiol* 2008;46:2477–90.
6. Tortorano AM, et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility patterns of 75 clinical isolates of *Fusarium* spp. from northern Italy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2683–5.
7. Cuenca-Estrella M, et al. In vitro activities of 35 double combinations of antifungal agents against *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1136–9.
8. Subcommittee of Antifungal Susceptibility Testing of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST Definitive Document E.Def. 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Inf* 2008;14:398–405.
9. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved standard, M27-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standard Institute, 2008.
10. Perkins A, et al. Rates of antifungal resistance among Spanish clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1144–7.
11. Rodriguez-Tudela JL, et al. EUCAST breakpoints for antifungals. *Drug News & Perspectives* 2010;23:93–7.
12. Pfaller MA, et al. Comparison of European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) and Etest methods with the CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2010;48:1592–9.
13. Cuenca-Estrella M, et al. Comparison of the VITEK 2 Antifungal susceptibility system with the CLSI and the EUCAST broth microdilution reference methods and the Sensititre yeast-one and the Etest techniques for the detection in vitro of antifungal resistance in yeasts. *J Clin Microbiol* 2010;48:1782–6.
14. Dannaoui E, et al. Comparison of antifungal MICs for yeasts obtained using the EUCAST method in a reference laboratory and the Etest in nine different hospital laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2009;16:863–9.
15. Arendrup M, et al. Breakpoints for susceptibility testing should not divide wild-type distributions of important target species. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1628–9.
16. Lass-Flörl C, et al. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses* 2010;53:1–11.
17. Subcommittee of Antifungal Susceptibility Testing of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Method for the determination of broth dilution minimal inhibitory concentrations of antifungal agents for conidial forming moulds. <http://www.escmid.org>, 2007.
18. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. Approved standard, M38-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standard Institute, 2008.
19. Chryssanthou E, et al. Comparison of the EUCAST-AFST broth dilution method with the CLSI reference broth dilution method (M38-A) for susceptibility testing of posaconazole and voriconazole against *Aspergillus* spp. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:901–4.
20. Pfaller MA, et al. Wild-type MIC distribution and epidemiological cutoff values for *Aspergillus fumigatus* and three triazoles as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2009;47:3142–6.

21. Arendrup M, et al. Establishing in vitro-in vivo correlations for *Aspergillus fumigatus*: the challenge of azoles versus echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3504–11.
22. van der Linden J, et al. Azole-resistant central nervous system aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1111–3.
23. Snelders E, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med* 5:e219, 2008.
24. Verweij PE, et al. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* 2007;356:1481–3.
25. Rodriguez-Tudela JL, et al. Epidemiological cutoffs and cross-resistance to azole drugs in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2468–72.
26. Pfaller MA, et al. Wild-type MIC distribution and epidemiological cutoff values for *Aspergillus fumigatus* and three triazoles as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2009;47:3142–6.
27. Verweij PE, et al. Azole-resistance in *Aspergillus*: Proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resist Updat* 2009;12:141–7.
28. Howard SJ, et al. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1068–76.
29. Bueid A. et al. Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2116–8.
30. Howard SJ, et al. Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: epidemiology and detection. *Med Mycol* Aug 26, 2010. Epub ahead of print.
31. van der Linden JW, et al. *Aspergillus* species intrinsically resistant to antifungal agents. *Med Mycol* 2010 Jul 22 (Epub ahead of print).
32. Arendrup MC, et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and isosensitest media. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:426–39.
33. Alcazar-Fuoli L, et al. *Aspergillus* section *Fumigati*: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1244–51.

Koncentrationsbestämning av antimykotika

Erik Eliasson

Inledning

Koncentrationsbestämningar av läkemedel i blod eller plasma kan vara av stort värde som vägledning för dosering. Det gäller i synnerhet när exponeringsnivån på samma dos varierar stort mellan olika patienter, och det samtidigt är viktigt att nå vissa koncentrationer för terapeutisk effekt eller undvika högre nivåer som associeras med allvarliga biverkningar. För ett flertal antimykotika varierar farmakokinetiken avsevärt mellan individer beroende på skillnader i antingen peroralt upptag, levermetabolism eller njurfiltration. Som framgår nedan kan det för enskilda preparat, eller specifika patientgrupper, därför finns anledning att analysera den individuella exponeringsnivån i plasma/serum. Vanligen görs detta numera kromatografiskt, eventuellt i kombination med masspektrometrisk detektion, som både ökar specificiteten i analysen och försnabbar svarstiderna jämfört med tidigare använda biologiska kvantifieringsmetoder.

Triazoler (flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol)

Triazoler utövar sin antimykotiska effekt genom att blockera ett svampspecifikt cytokrom P450 (CYP) vilket leder till minskad bildning av ergosterol och ett instabilt cellmembran i svampen. Alla triazoler har samtidigt en hög potential för kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner, eftersom leverns läkemedelsomsättande CYP-enzym kan hämmas av triazolerna i olika utsträckning.

Flukonazol

Flukonazol har en relativt förutsägbar farmakokinetik med hög peroral biotillgänglighet, god vävnadsdistribution inklusive CNS, och huvudsakligen renal eliminering i oför-

ändrad form. Över hela dosintervallet (50–800 mg) finns ett proportionellt förhållande mellan dygnsdos och uppnådd exponeringsnivå i plasma (1). Dosjustering rekommenderas vid nedsatt njurfunktion men preparatet förefaller vältolererat. Flukonazol har en omfattande dokumentation som även inkluderar användning hos särskilda riskgrupper, till exempel barn ända ner till neonatalperioden där dock varierande grad av njurfunktionsmognad komplicerar doseringen (2). Halveringstiden är drygt 30 timmar vid normal njurfunktion och ett dostillfälle per dygn är ofta tillräckligt för att säkerställa terapeutisk effekt. Vanlig dosering är 400 mg/d till vuxna, eller 6 mg/kg, vilket i princip även gäller för barn (6–12 mg/kg) (1). Data från experimentella djurmodeller på candidasepsis liksom retrospektiva data från mindre patientstudier indikerar att den genomsnittliga exponeringsnivån över dosintervallet, eller summaexponeringen AUC, i förhållande till svampens MIC (AUC/MIC) är mest användbart för att försäga antimykotisk effekt (3,4,5).

Koncentrationsbestämning av flukonazol rekommenderas ej rutinmässigt. Hos svårt sjuka patienter med varierande renal elimineringskapacitet (till exempel inom intensivvården eller inom neonatalperioden) kan dock koncentrationsbestämning komma ifråga för att säkerställa tillräckligt hög exponering (3,6–8). Provtagning görs innan ny dos, eller för uppskattning av AUC; före dos, liksom 1, 2 och 4 timmar efter ny dos. Rapporterade dalvärden hos njurfriska vid upprepad dosering är 13–24 µg/mL vid 400 mg/d medan AUC (24 h) på samma dos uppskattas till cirka 300–450 µg × h/mL vid normal njurfunktion (7,9).

Itraconazol

Itraconazol har en varierande peroral biotillgänglighet och relativt hög frekvens biverkningar, framför allt gastrointestinala besvär. Inget tydligt samband har observerats mellan

exponeringsnivå och biverkningsrisk, men däremot mellan uppnådd serumkoncentration och antimykotisk effekt. Särskilt upptaget av kapselformuleringen varierar stort och är beroende av surt pH med minskat upptag under samtidig behandling med antacida eller syrasekretionshämmare (3,10,11). Itrakonazol ger upphov till många läkemedelsinteraktioner genom kraftig hämning av CYP-enzymerna och läkemedelstransportören P-glykoprotein. Enzyminducerande läkemedel som till exempel vissa antiepileptika kan dessutom dramatiskt sänka koncentrationen av itraconazol (6).

Sammanfattningsvis finns det starka motiv och ett etablerat stöd för individuella koncentrationsmätningar av itraconazol (3,4,10). Provtagning för analys görs före ny dos, företrädesvis vid steady state vilket brukar anses gälla efter en till två veckors behandling (12). Vid kromatografisk analys rekommenderas vanligen att dalvärdet av itraconazol bör vara minst 0,5 µg/mL, men även en högre gräns på 1 µg/mL har diskuterats och att man kan bedöma summan av itraconazol och dess antimikrobiellt ekvipotenta hydroxymetabolit (6). Vid profylax har man föreslagit att lägre nivåer (> 0,25 µg/mL) skulle vara tillräckliga, men det får anses osäkert (3,4,10,12).

Vorikonazol

Strukturellt påminner vorikonazol om flukonazol och delar flera likheter som hög peroral biotillgänglighet och CNS-distribution. Men substansen elimineras genom levermetabolism och uppvisar dessutom en icke-linjär kinetik, åtminstone bland vuxna patienter, och förändring i terapeutisk dos ger oproportionerligt stor påverkan på plasmakoncentrationen. En fördubblad absolut dygnsdos ger ungefär fyra gånger så hög koncentration över dosintervallet (13). Levermetabolismen är beroende av flera olika CYP-enzymerna och metaboliterna anses inaktiva (14,15).

Det viktigaste enzymet är CYP2C19, som är genetiskt polymorft. Bland svenskar förekommer så kallade långsamma metaboliserare med avseende på CYP2C19 med en frekvens på cirka 3 %, men förekomsten är betydligt högre hos asiater (15–20 %). Långsamma metaboliserare får cirka två till fem gånger högre plasmakoncentrationer än patienter med funktionellt enzym (16–18). Värdet av prospektiv CYP2C19 genotypning inför vorikonazolbehandling respektive dosval är dock oklart och systematiska studier saknas. Vorikonazol kan ge upphov till en rad läkemedelsinteraktioner genom att förlångsamma metabolismen av andra läkemedel, framför allt genom hämning av CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19. Dessutom kan enzyminducerande läkemedel som till exempel rifampicin och karbamazepin försnabba elimineringen av vorikonazol genom CYP-induktion (15).

Man har förstått att olika patienter uppnår mycket varierande koncentrationer på samma dos (18,19). Vissa rapporter gör gällande att förekomsten av patienter med mycket låga eller omätbara nivåer av vorikonazol är överraskande hög (cirka 10–15 %), och att detta har förknippats med ökad risk för terapivikt (19–21). Brytpunkten för god antimykotisk effekt är inte fastställd och skiljer sig antagligen stort mellan olika patogener, där *Aspergillus* och *C. glabrata* sannolikt kräver högre koncentrationer (21). Det finns även stöd för att risken för biverkningar är relaterad till exponeringsnivå. Det

gäller i synnerhet visuella störningar timmarna efter ny dos men har även rapporterats för leverpåverkan liksom neuropsykiatriska biverkningar (14,22). Ett tydligt tröskelvärde när biverkningsrisken skulle öka, har dock inte fastställts.

Men sammantaget gör alltmer litteratur gällande att plasmakoncentrationen av vorikonazol bör analyseras på en rad specifika indikationer (se nedan). Inget tydligt målområde kan ännu fastslås men dalvärden överskridande 0,5–1 µg/mL anses viktiga för att säkerställa antimykotisk effekt men högre koncentrationer (1–2 µg/mL) bör gälla för vissa svampar som till exempel *Aspergillus*. Man menar även att koncentrationer överskridande 5–6 µg/mL associeras med ökad risk för biverkningar som CNS-toxicitet eller patologiska avvikelser i leverprover (4,6,14).

Eftersom vorikonazol elimineras genom levermetabolism förutses inga omedelbara problem vid behandling av njursviktiga förutom det viktiga faktum att bärarmolekylen i den intravenösa beredningsformen (cyklodextrin) ackumulerar och kan ge toxiska effekter (14,15). Vid leverinsufficiens krävs stor försiktighet i doseringen och koncentrationsbestämningar kan vara användbara. Vid uttalad leversvikt (Child C) saknas dokumentation och exempelvis är risken för encefalopati inte studerad.

De särskilda indikationer som diskuterats för koncentrationsbestämning av vorikonazol är (23) tveksam klinisk effekt (24), signifikanta, patologiska förändringar i leverprover (25) neuropsykiatriska biverkningar (6), övergång från intravenös till peroral behandling vid standarddosering (6 mg/kg/dag respektive 200 mg × 2) i de fall det medför stora förändringar (förslagsvis ± 50 %) i total dygnsdos (10) vid läkemedelsinteraktioner där vorikonazolnivåerna påverkas (till exempel av karbamazepin) samt (3) vid leversvikt (6,14).

Posakonazol

Detta läkemedel som endast finns tillgängligt i peroral beredningsform förknippas med varierande och svåröversägbart upptag. En påtagligt gynnsam effekt på upptaget ses vid samtidigt födointag, där plasmakoncentrationen av posakonazol kan öka upp till fyra gånger om dosen intas tillsammans med fettrik måltid. Likaså ger uppdelat dosintag på fyra tillfällen per dag betydligt högre exponeringsnivåer än tvådosregim (21,26). Absorptionen försämras av H₂-receptorblockerare och protonpumpshämmare med risk för halverade koncentrationer (6,26). Substansen uppvisar en stor vävnadsdistribution men är bara delvis beroende av levermetabolism för sin eliminering. Upp mot två tredjedelar elimineras genom tarmen i oförändrad form medan glukuroniderade metaboliter, sannolikt inaktiva, även elimineras renalt. Ingen signifikant metabolism sker genom cytokrom P450 men posakonazol kan ändå hämma CYP3A4 med risk för ett flertal betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (21,26,27). Likaså kan leverenzyminducerande läkemedel (till exempel rifampicin, fenytoin och efavirenz) ge sänkta koncentrationer av posakonazol, sannolikt genom induktion av glukuronosyltransferas som omsätter posakonazol (26).

Det varierande upptaget av posakonazol är alltså den viktigaste förklaringen till att posakonazolkoncentrationen i plasma är svår att förutsäga i det enskilda fallet. Man har i

retrospektiva analyser funnit ett samband mellan exponeringsnivå och terapeutisk effekt av posakonazol både vid profylax liksom uppföljande behandling vid svikt på andra läkemedel. FDA har rekommenderat att genomsnittliga dygnskoncentrationer under profylax bör vara $> 0,7 \mu\text{g/mL}$, men detta baseras på ett klart begränsat kliniskt material. Det är samtidigt uppenbart att en mycket stor andel av analyserade prover inte når upp till denna nivå (28,29). Liksom för övriga triazolers föreligger stora skillnader i känslighet hos olika svamporganismer, och baserat på framför allt djurdata menar man att förhållandet mellan AUC och MIC för den fria koncentrationen av posakonazol bäst korrelerar till antimykotisk effekt och bör vara kring 20–25 (6).

Sammanfattningsvis råder ännu viss osäkerhet kring vad som är adekvat koncentration för säkerställande av antimykotisk effekt, och den vanligaste rekommendationen är att dalvärdet bör överskrida $0,5 \mu\text{g/mL}$, vilket starkt påminner om kommentaren från FDA (6,21,30). Men även högre tröskelvärden har rekommenderats ($> 1,5 \mu\text{g/mL}$) vilket rimligen bör gälla primärt vid infektioner med organismer vars MIC för posakonazol är förhållandesvis hög, till exempel *C. glabrata* eller *C. krusei* (6,21). Liksom för vorikonazol bör plasmakoncentrationsbestämning komma ifråga på särskilda indikationer såsom terapivikt (23,24) och gastrointestinala störningar inklusive protonpumpshämmande behandling (6).

Trimetoprim-sulfametoxazol

Denna antibiotikakombination har en vedertagen plats som förstahandsmedel vid pneumocystispneumoni. Preparatet associeras dock med en hög intoleransproblematik, framför allt gastrointestinala besvär och hudbiverkningar men även benmärgspåverkan, som riskerar att begränsa de annars relativt goda möjligheterna till effektiv behandling. Det gäller i synnerhet patienter med AIDS men är även ett problem vid maligna blodsjukdomar och andra tillstånd med immunosuppression (31). Det råder konsensus om att allvarliga biverkningar är vanligare vid högdosbehandling vilket bland annat medför att dosreduktion anses viktigt vid nedsatt renal elimineringskapacitet liksom vid leverfunktionsnedsättning (32).

Vad som verkligen framkallar de toxiska effekterna är oklart – trimetoprim, sulfametoxazol eller aktiva metaboliter. Men tillverkaren rekommenderar att i första hand sulfametoxazolexponeringen monitoreras med upprepade koncentrationsmätningar under pågående behandling, i synnerhet vid njurfunktionsnedsättning (32). Man kan dock notera en avsevärd spridning i vilka koncentrationer i plasma/serum som ses under intravenös högdosbehandling ($400\text{--}1\ 000 \mu\text{mol/L}$ [det vill säga $100\text{--}250 \mu\text{g/mL}$]) och ingen tydlig brytpunkt har kunnat definieras när risken för allvarliga biverkningar skulle vara särskilt stor (31). Man kan därför konstatera att betydelsen av koncentrationsbestämningar för att styra dosering alltså är något oklar, samtidigt som tillverkaren rekommenderar att behandlingen avbryts vid koncentrationer över $600 \mu\text{mol/L}$ (33).

I sammanfattning kan konstateras att de koncentrationer av trimetoprim-sulfametoxazol som nås under högdosbe-

handling är förenliga med god effekt mot pneumocystis, (32) liksom att risken för allvarliga biverkningar är uppenbart exponeringsberoende men utan tydlig brytpunkt. Med det senare följer att ackumulering under till exempel bristande renal eliminering, med ökande serum/plasmanivåer av sulfametoxazol är en viktig signal för att dosjusteringar bör bli aktuella.

Flucytosin

Flucytosin associeras med en koncentrationsberoende risk för benmärgsdepression liksom levertoxicitet, och man har definierat ett tröskelvärde för maximala serumkoncentrationer på $100 \mu\text{g/mL}$ som inte bör överskridas (23,24).

Eftersom flucytosin elimineras huvudsakligen renal och oftast används i kombination med nefrotoxiskt amfotericin B, finns det en stark indikation för koncentrationsbestämning under behandling, medan initial dos baseras på njurfunktion genom skattat kreatininclearance (25). Det har även föreslagits att dalvärdet på koncentrationen, det vill säga inför ny dos, upplyser om exponeringsnivån är tillräcklig för antimykotisk effekt, men detta är inte väl underbyggt (10). För dalvärden rekommenderas dock vanligen intervallet $25\text{--}50 \mu\text{g/mL}$ medan koncentrationen strax efter ny dos bör vara $50\text{--}100 \mu\text{g/mL}$ (6,23,24). Enligt en aktuell sammanställning är det relativt vanligt att man finner koncentrationer utanför dessa rekommenderade intervall (24).

Amfotericin B

Det råder enighet i litteraturen om att koncentrationsbestämningar av amfotericin B inte rekommenderas i klinisk praxis. Farmakokinetiken i plasma/serum anses relativt förutsägbar men saknar uppenbart samband med individuell behandlingseffekt och biverkningsrisk (3,4,10)

Echinocandiner (caspofungin, micafungin, anidulafungin)

Denna grupp av antimykotika har inbördes stora likheter i farmakokinetik, bland annat minimal peroral biotillgänglighet (intravenös administrering krävs), mycket hög proteinbindning i plasma, eliminering genom levermetabolism i kombination med spontan nedbrytning, och uppenbarligen låg risk för läkemedelsinteraktioner (34). Idag görs inga kliniska koncentrationsbestämningar av dessa substanser, men analytiska metoder är på väg (35). Möjliga, framtida tillämpningar skulle kunna gälla patienter med förändrad proteinbindning eller svårbedömd distributionsvolym.

Slutsats och rekommendation

Behovet av koncentrationsbestämningar för olika antimykotika skiljer sig mellan olika preparat. Som sammanfattas i tabellform nedan, bör koncentrationsbestämning rutinmässigt 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 svampformer. Koncentrationsbestäm-

ningar bör endast i undantagsfall bli aktuella för flukonazol, 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.

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

Antimykotiskt läkemedel	Koncentrationsbestämning	Särskilda analysindikationer	Provtagning (plasma/serum)
Amfotericin B	Nej	–	–
Flukonazol	I undantagsfall	Kontinuerlig hemodiafiltration eller vid renal hyperfiltration.	Innan ny dos (C0) alternativt för AUC; C0-C1-C2-C4
Itrakonazol	Rutinmässigt	–	Innan ny dos
Vorikonazol	På specificerad indikation	(1) misstanke terapivikt (2) särskilt svåra infektioner, och då i synnerhet om <i>Aspergillus</i> är påvisat (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 vorikonazol-koncentrationen.	Innan ny dos
Posakonazol	På specificerad indikation	(1) misstanke terapivikt (2) gastrointestinal störning/sjukdom (3) särskilt svåra infektioner, i synnerhet om <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> eller <i>Zygomycetes</i> är påvisade.	Innan ny dos
Sulfametoxazol	Vid högdosbehandling	Upprepade bestämningar rekommenderas i synnerhet för att utesluta ackumulering hos patienter med nedsatt njurfunktion.	Innan ny dos
Flucytosin	Rutinmässigt	–	Innan ny dos, och strax efter ny dos
Echinocandiner	Nej	–	–

Referenser

1. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>, Diflucan datum 2010-11-09.
2. Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Administration of fluconazole in children below 1 year of age. *Mycoses* 1999;42:3–16.
3. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:580–6.
4. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:17–25.
5. Manosuthi W, Chetchotisakd P, Nolen TL, et al. Monitoring and impact of fluconazole serum and cerebrospinal fluid concentration in HIV-associated cryptococcal meningitis-infected patients. *HIV Med* 2010;11:276–81.
6. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24–34.
7. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Drugs* 2010;70:823–39.
8. Wade KC, Benjamin DK Jr, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:717–23.
9. Guo T, Sun W, Xia DY, et al. The pharmacokinetics of fluconazole in healthy Chinese adult volunteers: influence of ethnicity and gender. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:231–7.
10. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 2008;30:167–72.
11. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>, Sporanox datum 2010-11-09.
12. Poirier JM, Cheymol G. Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:461–73.
13. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2546–53.

14. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008;30:403–11.
15. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>, Vfend datum 2010-11-09.
16. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, et al. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:587–8.
17. Wang G, Lei HP, Li Z, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:281–5.
18. Weiss J, Ten Hoebel MM, Burhenne J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol* 2009;49:196–204.
19. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563–71.
20. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007;109:1532–5.
21. Lipp HP. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:471–80.
22. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201–11.
23. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:171–9.
24. Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, et al. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:791–3.
25. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>, Ancotil datum 2010-11-09.
26. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>, Noxafil datum 2010-11-09.
27. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis* 2005;5:775–85.
28. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2–12.
29. Thompson GR 3rd, Rinaldi MG, Pennick G, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2223–4.
30. Smith WJ, Drew RH, Perfect JR. Posaconazole's impact on prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;165–81.
31. Vöhringer HF, Arastéh K. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:388–412.
32. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>, Bactrim datum 2010-12-05.
33. Joos B, Blaser J, Opravil M, et al. Monitoring of co-trimoxazole concentrations in serum during treatment of pneumocystis carinii pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2661–6.
34. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother* 2009;43:1647–57.
35. Decosterd LA, Rochat B, Pesse B, et al. Multiplex ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:5303–15. Epub 2010 Sep 20.

Klinisk diagnostik och behandling

Jan Sjölin

Invasiva svampsjukdomar är en allvarlig komplikation med hög dödlighet hos patienter med hematologisk sjukdom eller som genomgått stamcellstransplantation. Förutom candidainfektioner ser man hos dessa patienter inte sällan mögelinfektioner, där infektioner orsakade av aspergillusarter är vanligast. I ökande frekvens ses nu även infektioner orsakade av zygomyceter och arter tillhörande *Fusarium* och *Scedosporium*. Patienter, vars T-cellsfunktion är allvarligt skadad av grundsjukdom eller behandling, riskerar att få pneumocystisinfektioner medan kryptokockinfektion hos patienter med blodmalignitet är ovanligt.

Neutrofila granulocyter spelar en mycket viktig roll i infektionsförsvaret mot jäst- och mögelsvampar och neutropeni är en viktig riskfaktor för utveckling av dessa infektioner. Såväl graden av neutropeni som durationen är av betydelse. *Candida* i gastrointestinalkanalen har förmåga att passera tarmslemhinnan och kan i avsaknad av neutrofila granulocyter spridas vidare i kroppen. Passagen underlättas av slemhinneskador orsakade av till exempel cytostatika. Andra riskfaktorer är känd kolonisation av flera lokaler, antibiotikabehandling, som ökar mängden *Candida* i tarmen, och centrala venkatetrar. *Aspergillus* och andra mögelarter utgör exogena smittämnen, som kan komma in i kroppen via hud eller tarm men i den absoluta majoriteten av fall är ingångsporten sinus eller lungor. Förutom neutropeni utgör nedsatt T-cellsfunktion en ökad risk för mögelinfektioner, till exempel efter stamcellstransplantation eller be-

handling med läkemedel som ciklosporin, alemtuzumab eller fludarabin. Höga steroiddoser är en egen riskfaktor i dessa sammanhang. Risken är särskilt hög vid GVHD (Graft-versus-host-disease) som måste hållas i schack med en kraftig immunsuppression. Eftersom det är frågan om en exogen smitta är omgivningshygieniska faktorer av betydelse, bland annat närhet till byggarbetsplatser. Vid ovan angivna T-cellsdefekter föreligger även risk för *Pneumocystis jirovecii*-infektion. Ökad risk för denna infektion föreligger även vid lindrigare T-cellsdefekter som till exempel hos patienter med akut eller kronisk lymfatisk leukemi eller lymfom.

Klinisk bild

Den initiala symtomatologin vid invasiv svampsjukdom är ofta ospecifik, varför det är viktigt att ha möjligheten av en sådan infektion i åtanke vid bedömningen av dessa patienter. Feber som inte svarar på antibiotika är ett vanligt initialsymtom. Bakom denna symtombild döljer sig många orsaker men ju längre febern varar och ju längre neutropeniperiod det är frågan om desto högre blir sannolikheten för att det rör sig om en invasiv svampsjukdom.

Invasiv candidainfektion ger oftast upphov till en akut septisk bild av varierande svårighetsgrad, från enbart en febril reaktion till svår sepsis och septisk chock med multior-gansvikt. *C. albicans* är vanligaste agens men på grund av hög användning av flukonazol ses en ökande andel non-albi-

cansinfektioner 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. När inte neutrofilerna kan begränsa infektionen förökar sig svampen lokalt och när antalet neutrofila granulocyter sedan ökar, bildas abscesser av en storlek som kan upptäckas radiologiskt eller med ultraljud. 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 mjältrakt och stigande alkaliska fosfataser, i samband med att antalet neutrofila granulocyter i blodet börjar stiga, bör föranleda misstanke på denna infektion.

Symtombilden vid akut invasiv aspergilloz i lungan är initialt ofta beskedlig. Feber har nästan alla medan hosta saknas hos en del. Pleural smärta och hemoptyx är symtom 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 stor roll för hur snabbt infektionen progredierar. *Aspergillus* växer in mot kärlen och ger av denna anledning upphov till infarkter och vävnadsnekros, vilka delvis då präglar den kliniska bilden. Vid infektion i lungorna sker en progressiv andningspåverkan och vid infektion utgående från sinus ses en ansiktssvullnad oftast kring ögonen. Från den lokala infektionen kan sedan *Aspergillus* spridas hematogent, varvid tillståndet övergår i en disseminerad aspergillus och samtliga organ kan drabbas. Någon gång kan infektionen utgå från sår i huden och oftast ser man då nekros i såret. Hos patienter med neutrofila granulocyter men med huvudsakligen defekt T-cellsfunktion är symtomen likartade men progressen sker inte lika snabbt.

Andra mögelsvampar som zygomyceter, *Fusarium* och *Scedosporium* ger liknande bilder som *Aspergillus*. Zygomycetinfektioner är relativt vanligare i sinus och i gastrointestinalkanalen och vid fusariuminfektioner ses ofta septiska metastaser huden i form av papulösa förändringar med eller utan central nekros.

Vid den disseminerade formen av mögelsvampinfektion ses inte sällan infektion i CNS. Fokal cerebrit som utvecklas till hjärnabscess med kramper och bortfallssymtom är den vanligaste kliniska bilden medan meningit endast ses i undantagsfall. Meningit hos en immunsupprimerad patient bör leda till misstanke om kryptokockinfektion, som i detta sammanhang är den vanligaste invasiva svampsjukdomen och som måste övervägas tillsammans med andra tänkbara agens.

Vid misstänkt nedre luftvägsinfektion hos patienter med defekt T-cellsfunktion bör möjligheten av pneumocystispneumoni (PCP) övervägas. Hos patienter med blodmaligniteter är förloppet i de flesta fall snabbare än hos AIDS-patienter och den kliniska bilden skiljer sig mindre från andra typer av lunginflammation.

Diagnostik

Diagnostiken vid invasiv svampsjukdom hos patienter med hematologiska sjukdomar är svår. Vid akut candidainfektion erhålls diagnosen vid växt av *Candida* i blododling och

någon gång från annat sterilt provmaterial. Översiktsodlingar från olika lokaler, framför allt faeces, kan ge information om kolonisationsgraden och ingå i bedömningen av vilken risk patienten har för att utveckla en invasiv candidainfektion. Fynd av *Candida* i BAL eller sinusaspirat är ej bevisande för infektion utan indikerar endast kolonisation. Vid kronisk disseminerad candidainfektion i lever och mjälte ser man på CT, MR och ultraljud multipla abscesser av varierende storlek. Jästceller eller hyfer kan ofta ses vid direktmikroskopi av en biopsi medan odlingen i de flesta fall utfaller negativt. Negativ biopsi utesluter dock inte en kronisk disseminerad candidainfektion.

I diagnostiken av infektioner orsakade av mögelsvampar intar CT-undersökningar en central plats. Vid akut invasiv mögelinfektion i lunga ser man en eller flera nodulära förändringar, ofta lokaliserade perifert med omgivande halo, orsakad av blödningar. Vanlig lungröntgen kan i detta skede vara negativ. När granulocyterna sedan återkommer kan man på CT se en kavitering med en månskåreformad luftspalt av typiskt utseende ("air-crescent sign"). Vid kronisk nekrotiserande pneumoni är bilden ofta okarakteristisk och liknar mer den man ser vid infektioner med 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* och andra mögelsvampar i BAL eller sinusaspirat har stort diagnostiskt värde. Blododlingar är negativa vid infektioner orsakade av *Aspergillus* och *Zygomycetes*. Vid fusariuminfektioner är det däremot inte ovanligt att den är positiv.

Under senare år har nyare tester utvecklats – D-arabinitol i urin, antigen tester, β -D-glukantest och PCR. Arabinitoltestet används på vissa håll i landet och har visats kunna vara av värde i en del fall med invasiv candidainfektion (1,2). Analys av galactomannanantigen är ett väsentligt tillskott till den diagnostiska arsenalen vid misstanke om aspergillusinfektion (3,4). Testet kan utföras på serum, BAL-vätska och cerebrospinalvätska. Sensitivitet och specificitet varierar beroende på undersökt patientgrupp. Förekomst av aspergillusantigen i serum har visats vara bättre markör för aspergillusinfektion hos patienter med blodmalignitet eller som genomgått stamcellstransplantation (SCT) än hos dem som genomgått organtransplantation (5). För diagnostik av kryptokockinfektion finns sedan många år en antigenest på cerebrospinalvätska och serum med hög sensitivitet och specificitet och av högt kliniskt värde. Förhöjda nivåer av β -D-glukan har påvisats vid candida- och aspergillusinfektioner men inte vid infektioner orsakade av zygomyceter eller kryptokocker (6). Denna test har ännu inte fått någon större utbredning i Sverige. Andelen falskt positiva resultat hos patienter med hematologiska maligniteter förefaller vara hög (7), vilket tillsammans med höga analyskostnader kan komma att utgöra en begränsning. Flera olika PCR-tekniker har utvecklats för diagnostik av invasiva svampinfektioner. De har hittills varit lokalt utvecklade och kommersiellt tillgängliga test saknas. En del tester har rapporterats ha god känslighet för diagnostik av aspergillusinfektioner medan data avseende candidainfektioner är mer begränsade (8–10). För närvarande pågår omfattande internationellt arbete för att ta fram en standardiserad och väl validerad PCR-metod.

På grund av de diagnostiska svårigheterna vid främst mögelinfektioner har internationella rekommendationer för diagnostik av invasiva svampinfektioner tagits fram, främst för att på standardiserat sätt kunna användas i kliniska studier (11). I dessa tar man hänsyn till såväl värdfaktorer som mikrobiologisk och radiologisk diagnostik och infektionen graderas som verifierad, sannolik eller möjlig. Särskilt vid mögelinfektioner kan man ha nytta av denna gradering även i klinisk sjukvård. En modifierad version av värdfaktorer, mikrobiologiska faktorer och radiologiska kriterier vid misstänkt mögelsvampinfektion framgår av Tabell I och en gradering av diagnosen invasiv mögelinfektion av Tabell II.

Vid diagnostik av PCP ger påvisande av cystor eller trophozoiter med immunfluorescens i BAL-vätska säkra resultat och är sedan många år den mest beprövade metoden som konfirmerar diagnosen. Påvisande av svampen i sputum eller munsköljvätska är alternativ med lägre känslighet än i BAL. Analys av prov från samtliga provmaterial har dock lägre känslighet än vid motsvarande prov från HIV-patienter. Under senaste decenniet har PCR-tekniker med högre känslighet utvecklats men dessa metoder har svårt att skilja

klinisk infektion från kolonisation (12). Möjligen kan kvantifiering med Realtids-PCR lösa detta problem och i framtiden öka värdet av PCR vid PCP (13). Ett negativt PCR-resultat på prov från BAL-vätska har dock ett högt negativt prediktivt värde. Pneumocystisinfektioner leder i hög frekvens till positivt utfall i β -D-glukantesten och det negativa prediktiva värdet har i en studie varit så högt att man föreslagit att analys av β -D-glukan skulle kunna användas som ett preliminärt test innan man gör en BAL (14).

Behandling

Då diagnostiken av invasiv svampsjukdom hos patienter med blodmaligniteter är så pass svår och prognosen allvarlig vid etablerad infektion, får behandling oftast inledas på basen av olika grader av misstanke om en sådan. Detta har lett till tre strategier: empirisk behandling, preemtiv behandling och behandling av starkt misstänkt eller verifierad svampinfektion.

Tabell I. Värdfaktorer, mikrobiologiska faktorer och CT/MR-diagnostik vid misstänkt invasiv mögelinfektion.

Värdfaktorer	
	Neutropeni med neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/L$ i > 10 dagar. Allogen stamcellstransplantation. T-cellsfunktionsnedsättande behandling, t.ex. med ciclosporin, monoklonala antikroppar som alemtuzumab eller nukleosidanaloger under de föregående 90 dagarna. Kortikosteroider > 20 mg prednisolon i > 3 veckor under de föregående 60 dagarna.
Mikrobiologiska faktorer	
	Positiv odling/direktmikroskopi för mögel från sinusaspirat, sputum, bronkiälskret eller BAL. Positiv aspergillusantigen i BAL $\times 1$ eller serum $\times 2$. Positiv β -D-glukan i serum.
CT/MR-diagnostik	
Lungor	Välavgränsad lesion med eller utan halo-tecken. Air crescent sign. Kavität.
Sinus	Sinuit med tecken på skeletterosion.
CNS	Cerebrit eller cerebral abscess.

Modifierad efter referens 11.

Tabell II. Diagnostisk gradering av invasiv mögelinfektion.

Verifierad infektion	Positiv odling, histopatologi eller cytologi från steril lokal.
Sannolik infektion	1 värdfaktor + 1 mikrobiologisk faktor + 1 klinisk/radiologisk faktor.
Möjlig infektion	1 värdfaktor + 1 radiologisk faktor.

Referens 11.

Empirisk behandling

Empirisk behandling av invasiv svampsjukdom innebär att patienter med neutropeni och långdragen feber som inte svarar på empirisk antibiotikabehandling ges antimykotika. Bakgrunden till denna behandling är att man vid obduktion sett att många patienter avlidit i svampsjukdom trots att odlingar varit negativa samt resultaten från två mindre randomiserade studier från 1980-talet som visat effekt i form av minskat antal genombrottsinfektioner och minskad dödlighet i svampsjukdom (15,16). På indikationen empirisk svampbehandling vid antibiotikarefraktär neutropen feber finns de i särklass största randomiserade studierna avseende antifungal behandling, Tabell III (17–19). I dessa jämförs olika behandlingar med varandra. Det finns dock ingen modern studie som utvärderar effekten av empirisk svampbehandling mot ingen behandling alls. Studierna har varit upplagda på ett likartat sätt och primär endpoint har varit ett komplext och sammansatt svar, som bestått i fem kriterier som samtliga ska ha uppfyllts, Tabell III. I en första studie jämfördes AmBisome 3 mg/kg med konventionellt amfotericin B 0,6 mg/kg. Likartad effekt men färre infusionsrelaterade biverkningar och mindre nefrotoxicitet i AmBisomegruppen ledde till att AmBisome godkändes på indikationen empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. I nästa studie jämfördes vorikonazol mot AmBisome. Mindre genombrottsinfektioner och mindre nefrotoxicitet och infusionsrelaterade biverkningar men tendens till sämre globalt svar i vorikonazolgruppen, vilket gjorde att vorikonazol inte fick indikationen empirisk behandling. I den tredje studien jämfördes caspofungin med AmBisome. Inte heller i denna studie sågs någon skillnad i globalt svar men i vissa parametrar bättre effekt och mindre biverkningar hos dem som behandlades med caspofungin. Caspofungin är godkänt på indikationen empirisk svampbehandling hos neutropena patienter.

Även om evidensen är måttlig, används empirisk svampbehandling i stor omfattning och mot bakgrund av studierna är såväl caspofungin som AmBisome att anse som väldokumenterade alternativ. Vorikonazol är inte godkänt på denna indikation men effekten är troligen likvärdig och vorikonazol torde därmed också kunna vara ett alternativ, särskilt om det föreligger viss misstanke på infektion i luftvägarna och aspergillusetiologi. Biverkningar och kostnader är andra faktorer som bör vägas in vid valet av antimykotikum. Fortfarande används på enstaka sjukhus i landet, där man är bra på att minimera och hantera biverkningarna, konventionellt amfotericin B.

I studierna i Tabell III insattes behandlingen efter fyra dagar. Under senare år har man ofta väntat fem till sju dagar, ibland längre, innan behandling startas. Tidpunkten för empirisk behandling och i viss mån valet av antimykotikum styrs av graden av neutropeni, durationen av neutropeni, allmäntillstånd, eventuell kolonisation med svamp och inte minst om patienten fått profylax eller inte och i så fall om profylaxen är riktad mot *Candida* eller om den också är aktiv mot mögel.

Redan i en av studierna på åttioalet framkom betydelsen av profylax för effekten av den empiriska behandlingen och vinsterna med empirisk behandling var avsevärt större hos patienter utan profylax än hos dem med. Bland neutropena

patienter med antibiotikarefraktär feber som är utan profylax torde en större andel ha svampinfektion än hos patienter som står på flukonazol. Flukonazolprofylax reducerar effektivt antalet flukonazol känsliga candidainfektioner medan risken för mögelinfektioner och icke flukonazol känsliga candidastammar i stort sett är densamma. Om patienten står på en profylax som är aktiv även mot mögel och flukonazolresistenta stammar minskar sannolikheten än mer för att det är en svampinfektion som döljer sig bakom den antibiotikarefraktära febern.

För patienter utan profylax, med flukonazolprofylax eller som för exempelvis en mukositis står på flukonazol är det rimligt att rekommendera empirisk behandling. Om patienter står på mögelaktiv profylax har nyttan av empirisk behandling med annat antimykotikum vid antibiotikarefraktär feber inte studerats och kan ifrågasättas (20).

Preemptiv behandling

Empirisk behandling innebär att många patienter behandlas i onödan samtidigt som man i vissa fall riskerar att starta behandlingen för sent. Av denna anledning vore det mycket värdefullt om det fanns känsliga test som indikerar invasiv svampsjukdom i tidigt skede och helst innan debut av kliniska symtom. Lika värdefullt vore det om man vid negativt utfall i det närmaste skulle kunna utesluta denna diagnos. Detta har lett fram till konceptet preemptiv behandling. Medan empirisk behandling fokuserar på ett tidigt symtom, baseras preemptiv behandling på monitorering med känsliga diagnostiska test. Denna strategi har med framgång använts för behandling av virusinfektioner hos transplanterade patienter.

I en studie på 136 neutropena patienter med hög risk att utveckla svampinfektion använde man sig av daglig monitorering av aspergillusantigen i serum och därtill lungröntgen samt översiktsodlingar från munhåla, faeces, urin och i förekommande fall luftvägssekret en gång per vecka (21). Om feber > 5 dagar, infiltrat på lungröntgen eller påvisande av mögel i översiktsodlingarna gjordes CT torax/sinus. Om CT-undersökningen visade misstänkt mögelinfektion och mögel kunde påvisas med odling eller direktmikroskopi startades behandling. Behandling startades också om positiv aspergillusantigentest konstaterats i två prov. Jämfört med en empirisk behandlingsstrategi minskades antimykotikaanvändningen från 35 % till 8 % och i de flesta fall initierades behandlingen tidigare. När detta koncept testades i en delvis annan tappning i en randomiserad studie på 293 neutropena patienter med antibiotikarefraktär feber och jämfördes med empirisk behandling, blev konklusionen att antimykotikaanvändningen reducerades men incidensen av sannolik/verifierad svampinfektion ökade, dock utan att signifikant påverka mortaliteten (22). Mortaliteten var låg i bägge grupperna, 2,7 % i gruppen som fick empirisk behandling och 4,9 % i gruppen som fick preemptiv behandling. Samtliga tre patienter som bedömdes ha avlidit i sin svampinfektion hade fått preemptiv behandling. I den här studien startade emellertid den preemptiva regimen först efter fyra dygns antibiotikarefraktär feber med aspergillusantigen i serum två gånger per vecka och behandling gavs sedan om vissa kliniska, radiologiska eller mykologiska kriterier uppfylldes.

Tabell III. Jämförande studier av empirisk behandling av neutropena patienter med antibiotikarefraktär feber.

	Primär endpoint	Kriterier som tillsammans ingår i det globala svaret						
Jämförelse	Antal patienter	Globalt svar	Feberfrihet under den neutropena perioden	Ingen genombrottsinfektion	Öppstäckt svampinfektion vid behandlingsstart framgångsrikt behandlad	Överlevnad sju dygn efter avslutad behandling	Inget behandlingsavbrott på grund av biverkningar eller bristande effekt	Referens
Amfotericin B vs AmBisome	687	49,4 % p = ns 50,1 %	58,1 % p = ns 58 %	89,2 % p = ns 90,1 %	8/11 p = ns 9/11	89,5 % p = ns 92,7 %	81,4 % p = ns 85,7 %	17
AmBisome vs vorikonazol	837	30,6 % p = ns 26 %	36,5 % p = ns 32,5 %	95 % p < .05 98,1 %	4/6 p = ns 6/13	94,1 % p = ns 92 %	93,4 % p = ns 90,1 %	18
AmBisome vs caspofungin	1 095	34,2 % p = ns 33,9 %	41,4 % p = ns 41,2 %	95,5 % p = ns 94,8 %	7/27 p < .05 14/27	89,2 % p = .05 92,6 %	85,5 % p < .05 89,7 %	19

Tabell IV. Jämförande prospektiva randomiserade studier av behandling av candidemi. Behandlingssvaret hos samtliga inkluderade patienter och hos dem med neutropeni.

	Behandlingssvar hos samtliga patienter	Behandlingssvar hos neutropena patienter	Referens
Caspofungin vs amfotericin B	caspofungin 80/109 (73 %)	amfotericin B 7/14 (50 %)	26
Micafungin vs AmBisome	micafungin 183/247 (74 %)	AmBisome 19/32 (59 %)	27
Micafungin vs caspofungin	micafungin 249/331 (75 %)	caspofungin 27/39 (70 %)	28

Preemptiv behandling, forts.

Även PCR-baserad preemptiv behandling har studerats. I en studie på 409 patienter som genomgått allo-SCT randomiserades patienterna före transplantation till antingen traditionell empirisk behandling eller till PCR-baserad behandling (23). PCR-metoden var designad att upptäcka och identifiera kliniskt relevanta candida- och aspergillusarter. Behandling insattes efter fem dygns antibiotikarefraktär feber och i PCR-gruppen också om PCR-testen utföll positivt. I PCR-gruppen behandlades 58 % och i gruppen med enbart empirisk behandling 37 % utan att detta ledde till någon skillnad i frekvensen sannolik/verifierad invasiv svampsjukdom eller i mortalitet dag 100. Dag 30 var mortaliteten lägre i PCR-gruppen, 1,5 % jämfört med 6,3 %, vilket möjligen kan tillskrivas det faktum att det därefter blev svårare att praktiskt ordna provtagning två gånger per vecka.

Sammanfattningsvis är preemptiv behandling ett tilltalande koncept men ytterligare studier och utveckling av metoder behövs innan denna strategi kan användas mer allmänt.

Behandling av bekräftad svampinfektion

Bekräftad invasiv svampsjukdom är fortfarande associerad med hög mortalitet och tidpunkten för insättande av behandling spelar en avgörande roll (24,25). Vidare är patientens underliggande defekt i infektionsförsvaret och förloppet av denna av stor betydelse för utgången. Risken för dödligt förloppande infektion är således avsevärt högre hos patienter som inte stiger i antalet neutrofila granulocyter än hos dem vars neutrofiler gör det. Det är därför viktigt att om möjligt försöka förbättra patientens immunologiska status genom att till exempel minska på immunsuppressionen. Andra alternativ som kan bli aktuella är granulocytstimulerande läkemedel och granulocyttransfusioner även om dokumentationen för dessa åtgärder är bristfällig.

Behandling av invasiv candidainfektion

Neutrofila granulocyter spelar en avgörande roll i infektionsförsvaret mot *Candida* och candidemi hos neutropena patienter är ett allvarligare tillstånd än hos icke-neutropena patienter.

Dokumentationen vad avser behandling av detta tillstånd är dock begränsad. I de stora candidemistudierna som publicerats under senare år, har ett antal neutropena patienter inkluderats och resultatet har trots allt varit ganska uppmantrande, se Tabell IV (26–28). En retrospektiv studie rapporterar ett liknande utfall för flukonazol och amfotericin B (29). Utan att det finns kliniska data som stöder, anser många att det torde vara en fördel att använda fungicida antimykotika vid behandling av neutropena patienter (30). Visst stöd för detta kan man hämta från en studie, som dock inkluderade ytterst få neutropena patienter, där det visades att anidulafungin, som har fungicid effekt mot *Candida*, ledde till bättre resultat än flukonazol som har fungistatisk effekt (31). Eftersom känsligheten för olika antimykotika varierar är det viktigt att alltid bestämma vilken candidaart det är frågan om.

Vid candidemi hos patienter som är neutropena eller eljest har ett nedsatt infektionsförsvaret är det rimligt att starta

behandlingen med en echinocandin eller en amfotericin B-lipidberedning. Dessa preparat har fungicid effekt och det antimykotiska spektrat omfattar de allra flesta candidaarterna. Echinocandinerna synes dock ha en något sämre effekt mot *C. parapsilosis* medan amfotericin B kan ha nedsatt effekt mot vissa stammar tillhörande *C. lusitaniae* och *C. guilliermondii*. Amfotericin B-lipidberedningar ger mindre risk för njurpåverkan än konventionellt amfotericin B och AmBisome, som är den lipidberedning som i Sverige används mest, orsakar även mindre infusionsrelaterade biverkningar. Abelcet är en annan amfotericin B-lipidberedning som har indikationen candidemi men som under senare år inte använts i nämnvärd grad i vårt land.

Eftersom non-albicansstammar kan vara mer frekvent förekommande och många patienter har fått flukonazol för en mukositt eller som profylax, är flukonazol ett i många fall sämre alternativ än echinocandiner och amfotericin B-lipidberedningar. Flukonazol är emellertid ett förstahandsalternativ om det rör sig om *C. parapsilosis* och kan sedan vara aktuellt som uppföljande behandling när tillståndet stabiliserats om det är frågan om en flukonazol känslig stam. Dokumentationen för behandling av candidemi hos neutropena patienter med vorikonazol är mycket begränsad. I en stor candidemistudie, där vorikonazol visade jämförbar effekt med amfotericin B följt av flukonazol, exkluderades neutropena patienter och i den empiriska behandlingsstudien särredovisas inte behandlingsresultatet hos patienter med verifierad candidainfektion vid behandlingsstart (18,32). Till detta kommer att effekten mot *C. glabrata* och *C. krusei* är cirka 20 % sämre än mot andra candidaarter, kliniskt resultat går inte att prognostisera utifrån erhållna MIC-värden och genombrottsinfektioner med *C. glabrata* har noterats under pågående vorikonazolbehandling (33,34).

Vid candidemi är det viktigt att ta ställning till om eventuella infarter ska avlägsnas eller bytas. Eftersom tarmen ofta är källa till candidemi hos neutropena patienter anser många att det inte är lika viktigt att byta CVK som hos icke-neutropena. Även vad avser den senare gruppen kan resultaten från en nyligen publicerad studie ifrågasätta rutinmässigt byte av CVK (35). Om candidemin persisterar eller vid recidiv är det dock viktigt att i möjligaste mån byta intravaskulära katetrar.

Resultaten från de randomiserade studierna med få komplikationer och relaps indikerar att det räcker med en behandlingstid på 14 dagar efter att kliniska symtom försvunnit och blododlingarna blivit negativa under förutsättning att antalet neutrofila granulocyter då har normaliserats.

Behandlingen av kronisk disseminerad candidiasis är många gånger en utmaning och baseras endast på fallbeskrivningar och mindre fallsammanställningar. I första hand har konventionellt amfotericin B och lipidberedningar av amfotericin B använts (36,37) men även för flukonazol har det rapporterats goda resultat (38). Enstaka fallbeskrivningar finns även med caspofungin, micafungin och vorikonazol. Den oftast rekommenderade behandlingen innebär att man startar med ett amfotericin B-preparat i en till två veckor för att sedan fortsätta med flukonazol i ett antal månader tills förändringarna försvunnit eller förkalkats. Innan man går över på flukonazol bör möjligheten av att infektionen kan ha orsakats av candidastammar med nedsatt kän-

lighet eller av mögelsvamp övervägas. Steroidbehandling har prövats med tanken att det till en del kan vara frågan om ett immunrekonstitutionssyndrom (39) men ytterligare studier lär krävas för att väga eventuella vinster mot riskerna med en sådan behandling.

Behandling av invasiv aspergillusinfektion

Bland aspergillusarterna är *Aspergillus fumigatus* vanligast men även andra arter kan ge upphov till infektion hos immunsupprimerade patienter. Då dessa på samma sätt som candidaarterna kan ha olika känslighet för antimykotika är artbestämning viktig. Under många år var amfotericin B enda alternativet men efter det att vorikonazol i en prospektiv randomiserad studie visade bättre effekt och förbättrad överlevnad i kombination med färre allvarliga biverkningar har vorikonazol blivit ett förstahandsalternativ (40). Vorikonazol metaboliseras i levern med varierande hastighet, vilket leder till stora variationer i plasmakoncentration. Låga nivåer under 1–2 mg/L har associerats med sämre kliniskt svar och högre nivåer över 5 mg/L med ökad risk för biverkningar (41). Att kontroll av vorikonazolkoncentrationen och korrigerande av dosen skulle förbättra läkning och överlevnad har inte visats i studier men är med stor sannolikhet av värde, särskilt i början av behandlingen.

Hos patienter med överkänslighet, intolerans, påverkad leverfunktion eller som står på vorikonazolinteragerande läkemedel är liposomalt amfotericin B ett alternativ. Liposomalt amfotericin B har visats ha effekt vid aspergillusinfektioner (42,43) men det är oklart vilken dos som är optimal. En randomiserad studie har jämfört dosen 1 mg/kg med 4 mg/kg och dygn utan att finna någon skillnad i effekt (44) och en annan doserna 3 mg/kg och 10 mg/kg med samma resultat (45). Vanligtvis rekommenderas 3–5 mg/kg. Även Abelcet har i öppna studier visat en effekt av samma storleksgrad (46).

Caspofungin är ett annat alternativ som har visat effekt i en studie, där det insattes som andrahandsalternativ till patienter som inte svarat eller som var intoleranta mot amfotericin B (47). Nyligen publicerades en studie där caspofungin gavs som primärbehandling till patienter med hematologisk malignitet och då sågs en svarsfrekvens på endast 33 % (48), vilket är lägre än vad som rapporterats för vorikonazol och amfotericin B. Viktigare för överlevnad efter tolv veckor än given behandling var i den studien underliggande sjukdom, allvarlighetsgrad av sjukdomen mätt med Karnofsky score och kvarstående neutropeni. Skälen till det sämre behandlingssvaret är troligen att kraven på ”sannolik aspergillusinfektion” var högre än i tidigare studier och att behandlingseffekten avlästes tidigare. I en annan liknande men mindre studie på stamcellstransplanterade patienter sågs en något bättre effekt (49) liksom i ytterligare en där caspofungin gavs som andrahandsmedel och jämfördes med historiska kontroller (50). Sammanfattningsvis kan konstateras att det är svårt att bedöma effekten i öppna studier med eller utan historiska kontroller men att caspofungin och lipidberedningar av amfotericin B har en effekt av samma storleksgrad och att de kan utgöra andrahandsmedel vid behandling av aspergillusinfektioner.

Posakonazol, som är den senast registrerade azolen, har visats ha effekt mot *Aspergillus* vid behandlingsresistent

sjukdom (51). I den studien bestod den initiala behandlingen huvudsakligen av amfotericin B. Med tanke på posakonazols och vorikonazols likartade mekanismer är posakonazol knappast något alternativ vid terapivikt på vorikonazol. Däremot kan posakonazol vara ett peroralt alternativ vid intolerans mot vorikonazol. Itrakonazol, som är den först registrerade azolen med effekt vid aspergillusinfektioner (52), är ytterligare ett peroralt alternativ, som kan användas vid intolerans mot vorikonazol, men absorptionen är varierande och koncentrationsbestämningar måste göras för att säkerställa absorptionen. Även för posakonazol är absorptionen ett begränsande problem, varför det i utvalda fall kan vara av värde att kontrollera plasmanivåerna. Posakonazol och itraconazol har ingen plats i primärbehandlingen av en aspergillusinfektion.

I de allra flesta kliniska studier har den överväldigande majoriteten av patienterna sin aspergillusinfektion i lungorna och några har infektionen i sinus. Vid disseminerad aspergilloz kan infektionen sitta i CNS, skelett, lever, mjälte och andra organ med andra penetrationsförhållanden och erfarenheterna är avsevärt mindre än vad gäller behandling av infektioner i lungor och sinus. Vorikonazol har en låg proteinbindning, vilket torde vara gynnsamt i denna situation. Positivt resultat med en läkningsfrekvens på 35 % har rapporterats från en retrospektiv studie på hjärnabscesser som behandlats med vorikonazol med eller utan kirurgi (53). Hjärnabscess orsakad av *Aspergillus* har tidigare varit ett tillstånd som associerats med extremt hög mortalitet. I den jämförande studien mellan vorikonazol och amfotericin B fanns bland de fåtaliga fallen en klar tendens till ett bättre utfall i vorikonazolgruppen (40,54). Med liposomalt amfotericin B kan man dock nå avsevärt högre plasmakoncentrationer än med konventionellt amfotericin B, varför det torde kunna utgöra ett andrahandsalternativ. Erfarenheterna från echinocandinbehandling är mer begränsade men innehåller också rapporter om fall med positiv utgång.

Då behandlingsresultatet vid allvarliga svampinfektioner inte alltid är så bra och mortaliteten hög, har kombinationsbehandling diskuterats, framför allt till högriskpatienter och vid behandlingssvikt. I litteraturen finns ett antal fallrapporter och fallsammanställningar med i huvudsak gynnsamma resultat. *In vitro* har man vid behandling av *Aspergillus* sett såväl synergism, additiv effekt och indifferens som antagonism och djurförsök har gett varierande resultat (54,55).

Den konstellation som mest har varit associerad med negativa resultat är amfotericin B i kombination med en azol, särskilt itraconazol och ketokonazol. Framför allt har effekten varit negativ om azolen ges före amfotericin B (55,56). Möjlig mekanism skulle kunna vara att azolen hämmar syntesen av ergosterol som bygger upp en väsentlig del av amfotericin B-receptorn. Det är samma enzymssystem som är målorgan för azolerna i *Aspergillus* och i *Candida*. Fenomenet, som är mer studerat på *Candida*, visar att även flukonazol och vorikonazol hämmar effekten av efterföljande amfotericin B och att denna negativa interaktion sitter i några dygn (57,58). Fallsammanställningar har gett kliniskt stöd för en negativ interaktion (55) men i en nyligen publicerad studie kunde man inte visa någon sämre effekt av amfotericin B vid behandling av mögelinfektioner efter föregående behandling med flukonazol, itraconazol eller voriko-

nazol (59). I den studien räckte det dock med att azolerna hade getts någon gång under den föregående månaden och det är oklart hur många patienter som i likhet med de experimentella studierna tagit azolen dagarna före start av behandlingen med amfotericin B. Dessutom är det mot bakgrund av det komplexa interaktionsmönstret (60) och betydelsen av andra viktiga faktorer som påverkar utfallet (48) svårt att förvänta sig att man ska kunna se detta i kliniska studier av den storlek som man hittills lyckats genomföra. Det faktum att itra- och vorikonazol har fungicid effekt mot *Aspergillus* kan också spela roll i sammanhanget.

Sammanfattningsvis behövs kontrollerade studier för att undersöka om eventuella vinster uppväger risken för ökade biverkningar. Om man i avsaknad av sådana studier ändå väljer att pröva kombinationsbehandling vid en svår aspergillusinfektion utgör troligen konstellationerna caspofungin plus vorikonazol eller caspofungin plus amfotericin B de minst osäkra alternativen.

Behandlingstidens längd vid aspergillos har inte studerats närmare. I den studie där vorikonazol jämfördes med amfotericin B var den planerade behandlingstiden tolv veckor (40). Rimligt är att ha den tiden som utgångspunkt och sedan modifiera behandlingstidens längd efter läkningsförlopp och utveckling av det underliggande infektionsförsvaret. Läkningsförloppet följs med regress av symtom, inflammatoriska parametrar och radiologi. Det är väsentligt att känna till att volymen av en lesion kan öka de första sju till tio dagarna utan att terapivikt föreligger (61). Upprepade analyser av galactomannan-antigennivåer kan i många fall ge information om läkningsförloppet (62). Om infektionsförsvaret förbättras är det viktigt att komma ihåg att ge sekundärprofylax om infektionsförsvaret i ett senare skede försämras, till exempel i samband med ökad immunsuppression eller nya cytostatikakurer.

Behandling av andra mögelsvampar

Behandling av zygomykosinfektioner grundar sig på fallbeskrivningar och fallsammansättningar. Zygomyceter är resistenta mot vorikonazol och echinocandiner. Liposomalt amfotericin B i hög dosering rekommenderas oftast som initialbehandling (63). Av azolerna har posakonazol effekt *in vitro*. Även kliniska data indikerar att posakonazol har effekt och posakonazol utgör därmed ett peroralt alternativ till amfotericin B (64). Intressant är en nyligen publicerad fallsammansättning där caspofungin adderats till amfotericin B-behandlingen med lovande resultat (65). Det är dock tveksamt om data är överförbara till hematologipatienter, då patienterna i den studien huvudsakligen hade diabetes som underliggande sjukdom. Zygomyceter är starkt beroende av järn för sin tillväxt, varför deferasirox som chelatbinder järn har prövats med viss framgång (66).

Fusariuminfektioner är om möjligt än mer svårbehandlade och associerade med dålig prognos hos patienter med hematologisk sjukdom (67). Inte sällan föreligger nedsatt känslighet mot amfotericin B. Trots detta är amfotericin B oftast rekommenderad terapi. Vorikonazol och posakonazol kan ibland ha effekt och utgör därför alternativ eller tillägg (67–69). Även vid de ofta helt amfotericin B-resistenta scedosporiuminfektionerna kan vorikonazol och posakonazol erbjuda ett alternativ (70).

Då effekten av antimykotika vid zygomycet- och fusariuminfektioner är sämre än vid aspergillusinfektioner är det än viktigare att tidigt överväga kirurgi och i möjligaste mån förbättra infektionsförsvaret.

Behandling av kryptokockinfektioner

De flesta studier avseende behandling av kryptokockinfektioner är gjorda på AIDS-patienter men viss erfarenhet finns även från transplanterade patienter. Den rekommenderade behandlingen till den sistnämnda gruppen består av liposomalt amfotericin B, 3–4 mg/kg × 1, i kombination med 5-flucytosin, 25 mg/kg × 4, i minst två veckor följt av flukonazol (71). Ett särskilt problem hos patienter med hematologisk sjukdom är 5-flucytosins benmargstoxicitet, vilket kräver täta koncentrationsanalyser. Ett alternativ, om 5-flucytosin anses vara kontraindicerat, är att behandla med enbart liposomalt amfotericin B men behandlingstiden måste då ofta utsträckas till fyra till sex veckor. Om det kliniska svaret inte är tillfredsställande kan dosen av liposomalt amfotericin B höjas till 6 mg/kg × 1. Efterföljande behandling med flukonazol inleds ofta med 400–800 mg × 1 i två månader, varefter dosen kan halveras. Konsolideringsbehandlingens längd är beroende på underliggande infektionsförsvaret men får i de flesta fall utsträckas till sex till tolv månader.

Behandling av pneumocystisinfektioner

Trimetoprim-sulfamoxazol i hög dosering är sedan många år förstahandsmedel vid PCP (72). Vid de svåraste formerna rekommenderas upp till 20 mg trimetoprim/100 mg sulfametoxazol per kg och dygn fördelat på två till fyra doser. Vid mindre svåra former eller där patienten klarar peroral behandling, ges 320 mg trimetoprim/1 600 mg sulfametoxazol × 3. Liksom vid andra svampsjukdomar är tidigt insatt behandling av stor betydelse för prognosen (73). Den höga doseringen vid behandling av pneumocystis måste alltid ställas i relation till njurfunktionen. En trimetoprimkoncentration i serum på minst 5 mg/L bör eftersträvas. Alternativt analyseras totala mängden sulfametoxazol i plasma och den bör före dos vara 450–550 µmol/L. Vid värden över 600 µmol/L bör dosen sänkas. Vid höga koncentrationer ökar risken för gastrointestinala symtom, hudreaktioner, leverpåverkan och elektrolyttrubbningar. Risken för benmargspåverkan är särskilt påtaglig vid förekomst av samverkande faktorer, varför det är extra viktigt att följa koncentrationen hos patienter med blodmaligniteter. Alternativ vid intolerans är trimetoprim + dapson eller pentamidin. Clindamycin + primaquin är också en möjlighet, som dock är associerad med högre risk för neutropeni och trombocytopeni än övriga alternativ (74). I lindrigare fall kan atovkon prövas.

Hos AIDS-patienter med allvarlig infektion och andningspåverkan har man visat att en kortare prednisolonkur på cirka tre veckor kan reducera mortaliteten (75). Troligen har även andra immunsupprimerade patienter nytta av en sådan behandling. Vid behandling av pneumocystispneumoni bör patienter som inte svarat tillfredsställande efter sju dagars behandling bli föremål för en ny bedömning. Den vanligaste orsaken är en samtidig infektion med andra agens medan resistens mot trimetoprim-sulfamoxazol är ovanligt.

Referenser

1. Lehtonen L, Anttila VJ, Ruutu T, et al. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol* 1996;34:2175-9.
2. Arendrup MC, Bergmann OJ, Larsson L, et al. Detection of candidaemia in patients with and without underlying haematological disease. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:855-62.
3. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223-8.
4. Klont RR, Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Utility of Aspergillus antigen detection in specimens other than serum specimens. *Clin Infect Dis* 2004;39:1467-74.
5. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
6. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-9.
7. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M, et al. Difficulties in using 1,3- β -D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J Med Microbiol* 2010;59:1016-22.
8. Einsele H, Hebart H, Roller G, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997;35(6):1353-60.
9. Hebart H, Löffler J, Reitze H, et al. Prospective screening by a pan-fungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implications for the management of febrile neutropenia. *Br J Haematol* 2000;111:635-40.
10. White PL, Linton CJ, Perry MD, et al. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis* 2006;42:479-86.
11. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
12. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, et al. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA* 2001;286:2450-60.
13. Alanio A, Desoubreux G, Sarfati C, et al. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2010 Oct 14 (Epub ahead of print).
14. Held J, Koch M, Reischl U, et al. Serum (1->3)-beta-D-Glucan measurement as early indicator for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and evaluation of its prognostic value. *Clin Microbiol Infect* 2010 Jul 29 (Epub ahead of print).
15. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
16. EORTC international antimicrobial therapy cooperative group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
17. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
18. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
19. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
20. Segal BH, Almyroudis NG, Battivalla, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-9.
21. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
22. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
23. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:553-61.
24. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Efficacy outcomes in a randomized trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2010 Oct 11 (Epub ahead of print).
25. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
26. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
27. Kuse ER, Chetchotiskap P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-27.
28. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883-93.
29. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996;101:170-6.
30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
31. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
32. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, 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;366:1435-42.
33. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Technical Note on voriconazole. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:985-7.
34. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-6.
35. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010;51:295-303.
36. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, et al. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995;76:2357-62.
37. Gokhale PC, Barapatre RJ, Advani SH, et al. Successful treatment of disseminated candidiasis resistant to amphotericin B by liposomal amphotericin B: a case report. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:569-71.
38. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991;91:142-50.
39. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2008;46:696-702.
40. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
41. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
42. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-12.
43. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: a pooled analysis. *Mycoses* 2007;50:205-9.
44. Ellis M, Spence D, de Pauw B, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1406-12.
45. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.

46. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383–96.
47. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1563–71.
48. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in hematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1274–81.
49. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, 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;45:1227–33.
50. Hiemenz JW, Raad II, Maertens JA, et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1387–94.
51. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2–12.
52. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994;97:135–44.
53. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;106:2641–5.
54. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
55. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 3):188–224.
56. Lewis RE, Prince RA, Chi J, et al. Itraconazole preexposure attenuates the efficacy of subsequent amphotericin B therapy in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3208–14.
57. Louie A, Kaw P, Banerjee P, et al. Impact of the order of initiation of fluconazole and amphotericin B in sequential or combination therapy on killing of *Candida albicans* in vitro and in a rabbit model of endocarditis and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:485–94.
58. Lignell A, Löwdin E, Cars O, et al. Characterization of the inhibitory effect of voriconazole on the fungicidal activity of amphotericin B against *Candida albicans* in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:142–8.
59. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:114–7.
60. Meletiadis J, te Dorsthorst DT, Verweij PE. The concentration-dependent nature of in vitro amphotericin B-itraconazole interaction against *Aspergillus fumigatus*: isobolographic and response surface analysis of complex pharmacodynamic interactions. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:439–49.
61. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253–9.
62. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, 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;47:674–83.
63. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(Suppl 1):35–40.
64. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:61–5.
65. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:364–71.
66. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE Jr, et al. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3968–9.
67. Campo M, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies at a cancer center: 1998–2009. *J Infect* 2010;60:331–7.
68. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122–31.
69. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1237–42.
70. Rodríguez MM, Pastor FJ, Salas V, et al. Experimental murine scedosporiosis: histopathology and azole treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3980–4.
71. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):291–322.
72. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977;297:1419–26.
73. Davey RT Jr, Masur H. Recent advances in the diagnosis, treatment, and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:499–504.
74. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med* 1996;124:792–802.
75. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990;323:1444–50.

Profylax mot invasiva svampinfektioner hos patienter med hematologisk malign sjukdom eller som genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation

Per Ljungman

Bakgrund

Svampinfektioner har under de senaste decennierna varit viktiga orsaker till svåra och inte sällan dödliga infektioner hos patienter som genomgått intensiv kemoterapi mot hematologiska maligniteter och efter stamcellstransplantation – i första hand allogent. Olika strategier har prövats för att förhindra, diagnostisera och behandla svampinfektioner. En sådan är profylax. Profylax kan antingen rikta sig mot symtomatisk icke invasiv infektion, t.ex. orala infektioner, eller mot invasiva infektioner. Denna sammanställning behandlar endast profylax mot invasiv infektion. Profylax kan vara primär eller sekundär. Det senare definieras som profylax given till patienter som utvecklat en bevisad eller sannolik invasiv infektion efter tidigare givna behandlingar.

De läkemedel som kan komma ifråga för profylax är antingen från azolgruppen, ekinokandiner, eller polyener, i första hand amfotericin B.

En viktig fråga att beakta är om profylax skall ges till alla patienter som genomgår en viss behandling eller riktas till patienter som bedöms ha en ökad risk. Riskfaktorer kan vara vilken behandling som ges t.ex. baserat på typ av läkemedel, förväntad längd av neutropeni eller svårighetsgrad av förväntad immunhämning såsom vid akut eller kronisk graft-versus-host-sjukdom (GVHD). Andra möjliga faktorer att beakta är kolonisering med svamp, exponering i miljön, t. ex. vid byggnadsarbeten i hem- eller sjukhusmiljö

Primärprofylax

Allogent stamcellstransplantation (HSCT). Gott stöd i litteraturen finns för profylax med flukonazol till allogent stamcellstransplanterade patienter i det tidiga efterförloppet till transplantationen. Detta baseras på en dubbelblind randomiserad studie som visade att 400 mg flukonazol reducerade risken för invasiva svampinfektioner, svamprelaterad dödlighet och total transplantationsrelaterad dödlighet (1,2). Lägre doser av flukonazol har också använts men har inte visat motsvarande effekter.

Itrakonazollösning har använts i två öppna randomiserade studier jämfört med flukonazol hos allogena HSCT-patienter (3,4). Bägge studierna visar en lägre risk för invasiv svampinfektion men ingen effekt på svamprelaterad död eller transplantationsrelaterad död. I bägge studierna var itrakonazol förenat med en högre risk för biverkningar.

En dubbelblind, randomiserad studie inkluderande 600 patienter har publicerats jämförande flukonazol 400 mg/dag med vorikonazol 200 mg dag (5). Studien visade ingen skillnad i den primära utvärderingsvariabeln ”fungal-free

survival” (78 % vs. 75 %) vid sex månader efter HSCT. Antalet patienter med bevisad eller sannolik aspergillos var lägre i vorikonazolgruppen (7 vs. 16; $p = .05$) medan det inte var någon signifikant skillnad i totala antalet svampinfektioner (13 vs. 23; $p = .11$). Bägge läkemedlen hade jämförbar risk för biverkningar.

Posakonazol har studerats i en dubbelblind, randomiserad studie inkluderande patienter med akut eller kronisk GVHD som fick intensiv immunosuppressiv behandling (6). Kontrollgruppen kunde få antingen flukonazol 400 mg/dag eller itrakonazol 200 mg/dag. Patienter som fick posakonazol hade en lägre total risk för invasiv svampinfektion under pågående behandling (2 % vs 8 %; $p = .004$) men inte under den totala studieperioden av 112 dagar (5 % vs 9 %; $p = .07$). Antalet patienter med aspergillos var lägre vid bägge tidpunkterna. Patienter som fick posakonazol hade lägre svamprelaterad dödlighet men det var ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna.

Två randomiserade studier jämförande liposomalt amfotericin B med placebo har rapporterats (7,8). Dessa har analyserats tillsammans i en metaanalys och ingen effekt på bevisade invasiva svampinfektioner, misstänkta infektioner eller på överlevnad kunde påvisas (9).

Van Burik, et al. jämförde i en randomiserad dubbelblindstudie mikafungin 50 mg/dag med flukonazol 400 mg/dag under neutropen fas hos patienter som genomgått allogent eller autolog HSCT (10). Primär utvärderingsvariabel var avsaknad av bevisad, sannolik eller möjlig svampinfektion under behandlingen och därpå följande fyra veckor. Med denna definition var mikafungin mer effektivt än flukonazol (80 % vs. 73,5 % ”success”; $p = .03$). Det var dock ingen skillnad i antalet bevisade eller sannolika genombruttsinfektioner.

Ingen kontrollerad studie har genomförts gällande profylax mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) efter allogent HSCT. Data från okontrollerade studier, historiska kontroller och genombrott av PCP efter avslutad profylax eller hos patienter som ej tolererat eller tagit ordinerad profylax är dock sådana att det kan anses ytterst sannolikt att profylax är av värde och indicerat under minst sex månader hos alla patienter som genomgått allogent HSCT och längre hos patienter med kronisk GVHD eller pågående immunosuppression (11). Standardprofylax är trimetoprim-sulfam. Alternativ, som dock ej är studerade specifikt efter allogent HSCT, är pentamidinhalationer eller Dapsone.

Patienter med akut leukemi, efter autolog HSCT och patienter med andra hematologiska maligniteter

Hos patienter med hematologiska maligniteter, då främst akuta leukemier, har studier med flukonazol givit motsägelsefulla resultat beträffande skydd mot invasiva svampinfektioner. Två studier hos patienter med akut myeloisk leukemi (AML) med flukonazol i dos 400 mg/dag visade en reducerad risk för invasiva svampinfektioner (12,13). Studierna gav divergerande resultat när det gällde svamprelaterad mortalitet men ingen av studierna hade någon effekt på överlevnad. I en metaanalys fann man att flukonazolprofylax minskade risken för dokumenterade invasiva svampinfektioner och svampassocierad mortalitet (14). Ingen studie har analyserat effekten enbart hos autologa stamcellstransplantationspatienter och den som finns publicerad gjordes på autolog benmärgstransplantation och har därmed idag begränsad relevans (15). När det gäller patienter med andra hematologiska maligniteter finns det inga tillräckligt stora randomiserade studier för att man skall kunna dra några slutsatser. Ett flertal studier har dock studerat lägre doser flukonazol och visat effekt på svampkolonisering och orala svampinfektioner.

Itrakonazolösning har använts i flera randomiserade studier inkluderande olika patientgrupper och jämförelsesubstanser. Menichetti et al fann i en randomiserad, placebokontrollerad studie vars patientpopulation bestod till cirka 75 % av patienter med akut leukemi en lägre risk för bevisad och misstänkt invasiv svampinfektion (24 % vs. 33 %; $p = .035$) med itraconazolösning 400 mg/dag (16). Det var dock ingen effekt på bevisad svampinfektion, svampassocierad dödlighet eller total dödlighet. Itraconazolösning har vidare i flera metaanalyser visats minska risken för invasiv svampinfektion men har associerats med en högre risk för biverkningar (14,17–19). Koncentrationsmätningar är också nödvändiga eftersom upptaget varierar mellan olika individer.

Posakonazol har i en randomiserad enkelblind studie jämförts med flukonazol 400 mg/dag eller itraconazolösning 200 mg/dag hos patienter med AML eller MDS. Patienter som fick posakonazol utvecklade färre invasiva svampinfektioner (5 % vs. 11 %; $p = .003$), invasiv aspergillo (1 % vs. 9 %; $p < 0001$) och längre överlevnad (20). Posakonazol var associerat med en högre risk för allvarliga biverkningar.

Micafungin har studerats jämfört med flukonazol hos patienter efter autolog HSCT (se ovan) (10).

Inhalerat amfotericin B eller liposomalt amfotericin B har studerats hos patienter bedömda som högrisk för invasiv aspergillo. Rijnders et al. jämförde inhalerat liposomalt amfotericin B med placebo i en dubbelblind studie inkluderande en blandad grupp patienter (huvudsakligen patienter som behandlats med kemoterapi men även autologa och allogena HSCT-patienter) (21). Bägge grupperna gavs också flukonazol. Patienterna som inhalerade liposomalt amfotericin B hade lägre risk för bevisad och sannolik invasiv aspergillo ($p = .002$) men en tredjedel av patienterna måste göra uppehåll med inhalationerna av tekniska eller toleransskäl.

Inga kontrollerade studier av PCP-profylax har genomförts men existerande icke kontrollerade data stödjer att profylax bör ges till patienter som genomgått autolog HSCT, till patienter med akut lymfoblastleukemi (ALL), patienter

med lymfoproliferativa sjukdomar, inklusive kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och multipelt myelom, som erhållit behandling med T-cellsupprimerande medel (t.ex. fludarabin, alemtuzumab) eller högdos steroider.

Sekundärprofylax

Historiska data talar för att patienter med genomgången invasiv svampinfektion som antingen skall få ny intensiv kemoterapi eller genomgå stamcellstransplantation har en hög risk för recidiv av infektionen (22,23). Ingen kontrollerad studie har genomförts med sekundärprofylax men data har förelagat från okontrollerade huvudsakligen retrospektiva studier (23–25). Nyligen har en prospektiv studie publicerats där sekundärprofylax med vorikonazol gavs under minst 100 dagar till 45 patienter med bevisad eller sannolik invasiv svampinfektion som skulle genomgå allogena HSCT (26). Risken för genombrottsinfektion under första året efter HSCT var 6,7 %.

Patienter som har haft en sannolik eller bevisad aspergillo och som skall genomgå allogena HSCT eller få ytterligare kemoterapi för hematologisk malignitet rekommenderas sekundärprofylax i första hand med vorikonazol (Rekommendationsgrad B). Posakonazol, liposomalt amfotericin B eller en ekinokandin är möjliga alternativ.

Inga data föreligger beträffande risken för återfall i PCP eller hur lång tid sekundärprofylax bör ges. Expertuppfattning är dock att profylax bör ges i minst sex månader eller till dess att den underliggande immundefekten har bedömts ha återställts i tillräcklig utsträckning.

Referenser

- Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96(6):2055–61.
- Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *The Journal of infectious diseases* 1995;171(6):1545–52.
- Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103(4):1527–33.
- Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Annals of internal medicine* 2003;138(9):705–13.
- Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection (IFI) after allo hematopoietic cell transplantation (HCT). *Blood* 2010 Sep 8.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 2007 Jan 25;356(4):335–47.
- Tollema J, Ringdén O, Andersson S, et al. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 1993;12(6):577–82.
- Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone marrow transplantation* 1999 Jan;23(2):163–8.
- Falagas ME, Vardakas KZ. Liposomal amphotericin B as antifungal prophylaxis in bone marrow transplant patients. *Am J Hematol* 2006;81(4):299–300.

10. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39(10):1407–16.
11. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications Among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective 2009.
12. Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *The Journal of infectious diseases*. 1995;172(4):1035–41.
13. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):331–40.
14. Robenshtok E, Gafer-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5471–89.
15. Goodman J, Winston D, Greenfield R, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine* 1992;326:845–51.
16. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):250–5.
17. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4615–26.
18. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *British journal of haematology* 2005;131(1):22–8.
19. Wang J, Zhan P, Zhou R, et al. Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2009 Oct 30.
20. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine* 2007;356(4):348–59.
21. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1401–8.
22. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(7):494–503.
23. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis--a contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994;84(8):2811–4.
24. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1098–103.
25. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;108(9):2928–36.
26. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010;95(10):1762–8.

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se



Profylax och behandling av svampinfektioner hos barn med hematologisk sjukdom och efter stamcellstransplantation

Jacek Winiarski

Bakgrund

Epidemiologin och riskfaktorerna vid invasiva svampinfektioner hos barn skiljer sig inte väsentligt från situationen hos vuxna patienter. Utvecklingen av en alltmer avancerad och intensiv vård inom neonatologi, hematologi/onkologi och transplantation som tagit en allt större andel av den pediatrika slutenvården är troligen den främsta anledningen till att antalet svåra svampinfektioner totalt ökat. Samtidigt har incidensen av svåra svampinfektioner inom vissa definierade patientgrupper, till exempel inom neonatal intensivvård, istället minskat enligt vissa rapporter, kanske ett resultat av hygienrutiner, restriktiv antibiotikapolicy samt antifungal profylax.

Särskilt hög risk att insjukna i svåra svampinfektioner inklusive *Pneumocystis jirovecii*, till och med innan de blivit föremål för sjukvård, har barn med medfödda immundefekter eller granulocytfunktionsdefekter, till exempel SCID och CGD. Dessutom drabbas gravt underburna nyfödda och de allra tyngst behandlade och sjukaste barnen inom hematologi/onkologi, särskilt de som fått intensiv kemoterapi, immunosuppressiva, kortikosteroider eller som stamcellstransplanterats. Tydliga riskfaktorer utöver immnosuppression är centralvenösa infarter, intubation, långvarig neutropeni, en centereffekt relaterad till frekvent exposition för bredspektrumantibiotika, svampkolonisering, TPN och diabetes. Risken är också flerfaldigt större vid allogen än vid autolog stamcellstransplantation, i synnerhet vid obesläktad eller HLA-mismatchad givare och GVHD.

Frekvensen av svåra candidainfektioner varierar internationellt från under 0,4 % hos barn vårdade inom generell pediatrik intensivvård upp till 5–10 % bland leukemifall och stamcellstransplanterade. Incidensen varierar dock mycket kraftigt mellan centra och såväl betydligt lägre som högre incidens (omkring 20 %) har rapporterats. *C. albicans* står vanligen för mer än hälften av alla candidainfektioner, medan *C. parapsilosis* är den näst vanligaste varianten i barnmaterial. *C. glabrata* och *C. tropicalis* som ses oftare hos vuxna, har dock ökat i frekvens även hos barn. Incidensen av invasiv aspergillos brukar ligga kring ett fåtal procent hos barnonkologiska fall, men kan under senare faser av intensiv AML-behandling eller efter transplantation närma sig eller överstiga incidensnivån för *Candida* spp. *Aspergillus* kan då också vara vanligaste agens vid infektionsassocierad mortalitet. Även *Zygomycetes*, *Fusarium* och andra sällsynta agens har blivit vanligare hos tungt behandlade barn. Invasiva svampinfektioner är en markör för dålig prognos och är associerade med en kraftigt ökad mortalitet, även när de inte är primär dödsorsak. Upprepade positiva blododlingar med fynd av *Candida* hos barn med kvarlämnad central infarkt predikerar en hög risk för disseminerad candidos. Att dröja med att avlägsna en svampinfekterad CVK ökar statistiskt sett också signifikant mortalitetsrisken.

Diagnostik

Diagnostiken av svampinfektioner hos barn följer i huvudsak samma principer som hos vuxna. De kliniska tecknen på invasiv infektion är diffusa och ospecifika, varför man alltid måste räkna med möjligheten av invasiv svampinfektion vid oklar infektionsbild hos patienter med en ansamling av ovan nämnda riskfaktorer. Lungan följt av levern är de främsta målorganen och hos barn med lunginfiltrat efter stamcellstransplantation är svamp, främst *Aspergillus* ett vanligt fynd i bronchoalveolarlavage. Fynd av *Candida* eller *Aspergillus* i BAL kan indikera kolonisation, men risken för faktisk infektion vid aspergillusfynd är högre. Vid lungsymtom som debuterar före SCT påträffas även PCP hos patienter som inte fått profylax. ”Halo sign” på CT som hos vuxna är ett tidigt tecken på invasiv aspergillus saknas till exempel oftast hos barn som istället kan ha en blandad bild av olika perihilära, lobära och nodulära infiltrat. I neutropen fas kan lungförändringar dessutom saknas helt i synnerhet på lungröntgen, men kan upptäckas tidigare på högupplöst CT. Värdet av öppen lungbiopsi är omdiskuterat, det diagnostiska utbytet är visserligen högre, men det är troligen på grund av negativ selektion till de mest komplicerade fallen. Vidare föreligger en viss komplikationsrisk men det är inte visat att prognosen förbättras. Ultraljudsledd punktion kan vara ett alternativ.

Profylax

Principerna för profylax och behandling överensstämmer i huvudsak med dem som tillämpas för vuxna, men hänsyn måste tas till att farmakokinetiken är annorlunda för flera preparat, i synnerhet hos spädbarn. Idag finns klinisk erfarenhet från pediatriken av praktiskt taget alla tillgängliga antifungala medel även om dokumentationen och indikationerna för användning hos spädbarn har vissa begränsningar när det gäller echinocandinerna och azolpreparaten förutom flukonazol. Enligt internationell konsensus används främst flukonazol som profylax mot *Candida* hos riskfall vid långvarig neutropeni eller vid allogen SCT, vanligen i samband med att konditionering startas, eller inför själva transplantationen om interaktion befaras. Studier på blandade barn/vuxenmaterial har visat att profylax med flukonazol och övriga azolpreparat reducerar frekvensen av invasiva candidainfektioner och generell mortalitet särskilt vid SCT och i viss mån hos leukemipatienter. Hur länge profylax skall ges får baseras på individuell riskbedömning och normalt avslutas den då patienten inte längre är neutropen eller har höga kortisondoser. Vanliga doser vid profylax är 3–6 mg/kg/dag. In- och utsättning och dosändringar av azolpreparat kräver normalt koncentrationbestämning och dosjustering av cyklosporin och takrolimus. De ökar risken för neurotoxicitet av vinkristin som ingår bland annat i kemoterapin vid akut lymfatisk leukemi. Där stor risk för flukonazolresi-

stens eller mögelinfektion finns har profylax med AmBisome två till tre gånger per vecka föreslagits då underlaget för användning av itrakonazol och posakonazol för profylax hos barn är otillräckligt. Micafungin är dokumenterat effektivare än flukonazol som profylax mot invasiv svampinfektion men behöver ges iv och användningen har tillsvidare begränsats av potentiell risk för levertumörer.

Behandling

Vid empirisk behandling är amfotericin B och den liposomkopplade varianten AmBisome de mest beprövade alternativen till barn i alla åldrar där misstanke om annat än infektion med *Candida albicans* föreligger. Byte till eller komplettering med övriga antifungala medel vid påvisad infektion sker utifrån infektionens sannolika eller konstaterade resistensmönster. Med utgångspunkt från erfarenheter i vuxenstudier och begränsade barnstudier anses vorikonazol vara förstahandsmedel framför amfotericin B vid invasiv aspergilloz särskilt vid CNS-engagemang, på grund av högre vävnadspenetration. Vorikonazol kräver högre dos (7 mg/kg × 2/

dag) hos barn än hos vuxna. Då farmakokinetiken inte är väl kartlagd hos nyfödda och underburna tillråds här försiktighet bland annat på grund av risken för retinaskador. Vid invasiva infektioner med för flukonazol känsliga candidastammar kan flukonazol användas i dosering 12 mg/kg/dag, sannolikt även på spädbarn och underburna barn enligt nyare data. I dessa senare fall kan koncentrationsbestämning vara motiverad. Av echinocandinerna som kliniskt anses ungefär jämbördiga har micafungin bäst kartlagd farmakokinetik hos barn, där en högre dos än hos vuxna behövs (> 3 mg/kg/dag till barn och upp till 10 mg/kg/dag för prematura) för att få CNS-penetration. Preparatet är tills vidare ett andrahandsalternativ hos barn då levertumörer observerats hos försöksdjur.

Frågan om en CVK behöver avlägsnas vid upprepad positiv blododling med *Candida* är ofta svår. Det finns stöd i litteraturen och konsensusstöd för att ta bort CVK hos icke-neutropena patienter, medan det är mer kontroversiellt hos en neutropen patient. Men även i den gruppen är dröjsmål med dragnings av katetern statistiskt förenat med ökad mortalitet.

Tabell I. Antimykotika vid behandling av invasiva svampinfektioner hos barn.

	Vanligen känsliga arter	Kommentar/dos
Flukonazol	<i>Candida</i> spp., utom <i>C. krusei</i> och <i>C. glabrata</i> , <i>Cryptococcus</i> spp.	Godkänt för behandling av barn med <i>Candida</i> i alla åldrar. Kortare halveringstid än hos vuxna kräver högre dosering, enl nya data inklusive nyfödda/prematurer, 12 mg/kg/d vid invasiv candida. FASS-dos således troligen inaktuell för barn < 1 mån. Koncentrationsbestämning därför motiverad hos dessa. Profylax 3–6 mg/kg/d.
Itrakonazol	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.	Utvärdering/godkännande saknas för barn, klinisk användning finns rapporterad. Högre doser/kg behövs än till vuxna. Behandling följs med konc.-bestämning. Giftbiverkningar vanligare än hos vuxna, risk för interaktion och neurotoxicitet av vinkristin. 5 mg/kg × 2 dag 1, sedan 2,5 mg/kg /d.
Vorikonazol	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Fusarium</i> , <i>Malassezia</i> spp., <i>Scedosporium</i>	Godkänt för behandling av barn i åldern > 2 år. Rek. som förstahandsmedel vid invasiv aspergilloz hos barn, i synnerhet vid CNS-infektion. Utvärdering saknas för barn < 2 år. Dos 7 mg/kg × 2/d för barn < 12 år. Risk för interaktion och neurotoxicitet av vinkristin.
Posakonazol	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Zygomycetes</i> , <i>Fusarium</i>	Utvärdering/godkännande saknas för barn, begränsad klinisk användning finns rapporterad. För barn över tre år tycks vuxendosering 400 mg × 2/dag eller cirka 20 mg/kg/d ge få biverkningar och adekvat koncentration. Interaktion med vinkristin med neurotoxicitet rapporterat.
Amfotericin B	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Zygomycetes</i> , <i>Fusarium</i>	Stor klinisk erfarenhet och publicerade data finns för behandling av barn i alla åldrar. Något gynnsammare biverkningsprofil än hos vuxna, men har i stor utsträckning ersatts av AmBisomedos 1 mg/kg/dag.
AmBisome och Abelcet	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Zygomycetes</i> , <i>Fusarium</i>	Godkänt för behandling av barn äldre än 1 månad, begränsad klinisk erfarenhet och publicerade data finns för nyfödda och underburna. Dosering: AmBisome 1–5 mg/kg/dag efter indikation. Abelcet 5 mg/kg/dag.
Caspofungin	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Godkänt för behandling av barn i alla åldrar, men fortfarande begränsad erfarenhet för barn < 1 år. Snabbare elimination hos barn < 12 år. Dos 70 mg/m ² dag 1, sedan 50 mg/m ² /dag. Nyfödda och < 3 mån 25 mg/m ²
Micafungin	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Godkänt för barn. På grund av risk för bland annat leverbiverkningar, ev. levertumörer enligt djurförsök, bör det enligt EMA användas endast där andra antifungala medel inte kan tillämpas. Dos 2 mg/kg/dag, profylax 1 mg/kg/dag. Barn under två år kräver högre dos 3mg/kg, prematurer upp till 10 mg/kg/d.
Anidulafungin	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Utvärdering/godkännande saknas för barn, klinisk användning finns rapporterad.
Flucytosin	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	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. Dos 100–200 mg/kg/dag.

Referenser

Blyth C, Palasanthiran P, O'Brien T. Antifungal therapy in children with Invasive fungal infections: A systematic review. *Pediatrics* 2007;119:772–84.

Blyth C, Hale K, Palasanthiran P, et al. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD006343 <http://www.thecochranelibrary.com>.

Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M, et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center. Experience. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:339–47.

Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin Jr D, et al. Pediatric antifungal agents. *Current opinion in infectious diseases* 2009;22:553–8.

Dehority W, Willert J, Pong A. Zygomycetes infections in pediatric hematology oncology patients. A case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:911–9.

Lass-Flörl C. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2010;8:127–35.
Lehrnbecher T, Mousset S, Sorensen J, et al. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses* 2008;52:107–17.

Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, et al. Pneumocystis pneumonia in children. *Paediatric respiratory reviews* 2009;10:192–8.

Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471–89.

Sung L, Lange B, Gerbing R, et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3532–9.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *biol blood marrow transplant* 2009;15:1143–1238.

Zaoutis T. Review candidemia in children. *Current medical research & opinion* 2010;26:1761–8.

Zaoutis T, Prasad P, Russell Localio A, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: Implications for prevention. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51:38–45.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2011 finns på
www.lakemedelsverket.se

