

National guideline, invasive svampeinfektioner på ITA

Indholdsfortegnelse

Diagnostik af invasive gær og skimmelsvampe

Definitioner på antimykotisk terapi

Behandlingsstrategier

- **Profylakse**
- **Præemptiv**
- **Empirisk**
- **Målrettet**

Invasiv aspergillus infektion

Tabeller.

Referenceliste.

Arbejdsgruppen

Overlæge Maiken Cavling Arendrup

Overlæge Pawel Berezowicz

Overlæge Morten Borup

Afdelingslæge Anette Fedder (Uenig i formuleringen af afsnittet, empirisk behandling)

Overlæge Jens Schierbeck

Overlæge Peter Søe-Jensen

Overlæge Klaus Thornberg

Diagnostik af invasive gær og skimmelsvampe

Indledning Succesfuld behandling af invasive svampeinfektioner forudsætter tidligt indsat korrekt behandling. Erhvervet resistens er forholdsvis usædvanlig hos gærsvampe (specielt *C. albicans*), hvorfor species identifikation vil give en god rettesnor for korrekt lægemiddelvalg med mindre patienten har fået langvarig antimykotisk behandling (>3 uger). For skimmelsvamp infektioner forholder det sig anderledes, idet species identifikation er vanskeligere og azol resistens er tiltagende, formentlig som konsekvens af azol pesticid forbrug i landbruget. Derfor bør resistens bestemmelse foretages for invasive infektioner.

De diagnostiske metoder omfatter mikroskopi, dyrkning, resistensbestemmelse samt antigen og antistof bestemmelse. Initiativer til udvikling af molekylærbiologiske detektionsmetoder har været mangfoldige, men har endnu ikke ført til analyser, der opfylder nødvendige krav til omkostninger, kvalitet, reproducerbarhed og standardisering, og dermed, international anerkendelse.

Mikroskopi og Dyrkning er stadig en hovedhjørneste i svampediagnostik trods en ikke tilfredsstillende sensitivitet. Relevante prøver med tilstrækkelig mængde prøvemateriale bør derfor altid sikres forud for iværksættelse af svampebehandling. Samtidigt er dyrkning nødvendig for at sikre mulighed for resistensbestemmelse. Hastighed og sensitivitet forøges markant ved anvendelse af blankophor og fluorescens mikroskopi, som bør anvendes rutinemæssigt ved mistanke om svampeinfektion (1;2). Ved dyrkning er der risiko for suppression af svampes vækst med mindre et selektivt svampemedium anvendes (3).

***Candida* mannan antigen og antimannan antistof detektion** i blod er vist at være en følsom markør for invasiv candidiasis (19-23). Hos voksne bør begge markører undersøges, mens mannan antigen alene er tilstrækkeligt hos neonatale børn med mulig candidæmi.

Resistensbestemmelse anbefales for svampesvamp fund associeret med invasive infektioner. Resistens bestemmelse anbefales endvidere for slimhinde infektioner hos patienter med tidligere svampemiddel behandling samt for ikke-invasive skimmelsvamp hvor behandling skønnes nødvendig (aspergillom, aspergillus bronchitis, ABPA etc.).

***Aspergillus* galactomannan antigen detektion** i blod anbefales som screeningsundersøgelse hos neutropene patienter i risiko for invasiv aspergillose (4-7), men sensitiviteten falder hos patienter i svampemiddelprofylakse (8). I starten af dette millennium påvist falsk positive resultater betinget af galactomannan indhold i tazobactam (9), dette synes at være aftaget og udgør ikke et problem såfremt prøvetagning sker inden indgift af tazobactam (10;11). Krydsreaktion kan ses hos spædbørn koloniseret med *Bifidobacterium* bakterier (12;13). Galactomannan detektion i BAL væske har højere sensitivitet specielt hos ikke neutropene patienter, samt hos patienter i svampemiddelbehandling (14-17). Her er muligheden for tilblanding af svampesporer fra luftvejene uden egentlig infektion imidlertid en mulighed. Derfor er

grænseværdierne for positiv og negativ test anderledes end i serum. Ved galactomannan index under 0,5 kan aspergillus med meget høj sandsynlighed udelukkes og ved index på 3 og derover har patienten med meget stor sandsynlighed invasiv aspergillose, men ved index der i mellem afhænger risikoen af patientens underliggende sygdom (65). Da aspergillus er alle steds nærværende er kontaminering af prøvemateriale eller testudstyr en potentiel fejlkilde, hvorfor generelle regler for at mindske risiko for luftbåren forurening skal iagttages.

Aspergillus antistof undersøgelse er et diagnostisk hjælpemiddel hos ikke neutropene patienter med kronisk aspergillus infektion (18).

Terapeutisk koncentrationsmåling er relevant for itraconazol og posaconazol på grund af variabel gastrointestinal optagelse (24-26), for voriconazol på grund af variabel metabolisme (27;28) og for flucytosin på grund af varierende renal elimination (29). Der er påvist sammenhæng mellem svampemiddelkoncentration, effekt og toxicitet hos både børn og voksne (27;30-32). Steady state for azolernes nås dag 4-5. Azolerne har interaktion med en lang række andre lægemidler og ændring i co-medicinering, svampemiddel dosis samt kvaliteten af gastrointestinal optagelse har derfor indflydelse på serum koncentrationen. Serum koncentration bør derfor monitoreres indtil ønsket niveau og steady state er nået, samt ved ændring af forhold der kan have indflydelse på serum niveau. Endeligt er det set at niveauet kan falde let under længerevarende behandling. Serum koncentration bør derfor måles, hver 14ende dag på trods af tidligere tilfredsstillende niveau og stabil organfunktion.

Billeddiagnostik og histopatologisk undersøgelse CT scanning er konventionel røntgen undersøgelse langt overlegen ved pulmonal aspergillose. Hos den neutropene patient er halotegn i den tidlige fase efterfulgt af "air crescent" tegn de typiske fund ved invasiv aspergillose(33-35). Fundene er imidlertid mindre karakteristiske ved infektion hos den ikke neutropene patient. Histopatologisk undersøgelse af væv med anvendelse af special farvning for svampe (PAS og sølvfarvning) kan give en formodning om karakteren af svampeinfektion ved histopatologisk vurdering af morfologi af svampe elementer (pseudohyfer, ægte hyfer, dichoton eller retvinklet forgrening, knopskydning og septate versus aseptate hyfer). I visse tilfælde kan in situ hybridisering tilvejebringe genus eller endda species identifikation (36-39).

Definitioner på antimykotisk terapi

Behandlingsstrategierne inddeles i 4 behandlingsniveauer. Den anførte rækkefølge er typisk for det kliniske forløb hos den non-neutropene, kritisk syge patient (40).

Profylaktisk behandling

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

Præemptiv behandling

Behandlingsstrategi, hvor kombinationer af risikofaktorer, parakliniske fund (f.eks. CT-scanninger) eller surrogatmarkører giver mistanke om svampeinfektion, uden at kriterier for dokumenteret infektion er opfyldt. Eksempler på surrogatmarkører er:

- Positive koloniseringsfund
- Positiv galactomannan
- Positiv mannan antigen/antistof

Empirisk behandling

Behandling på grundlag af kliniske og parakliniske tegn på infektion, hvor agens eller fokus ikke er kendt.

Målrettet behandling

Behandling på grundlag af dokumenteret infektion, og optimalt vejledt af artsidentifikation og resistensbestemmelse.

En initial bred behandling kan med fordel ordineres for få dage, for senere at ændres til specifik smalspektret behandling.

Ved dokumenteret invasiv svampeinfektion er tidspunkt for indledt antifungal terapi af stor betydning for mortaliteten (41,42). Bedste behandlingsresultater ved invasiv svampeinfektioner forudsætter tidligt indledt korrekt behandling.

Behandlingsstrategier

Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling udgør et antal strategier fra stærkt restriktiv anvendelse hos patientgrupper med høj risiko for svampeinfektion til en mindre fokuseret strategi med en meget bred og generel anvendelse uden væsentlige risikovurderinger. Der foreligger ikke stærk videnskabelig evidens for nogen af strategierne (43,44).

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

Generel anvendelse af candida profylakse til alle patienter indlagt på intensiv terapi afsnit har været undersøgt i flere forskellige intensiv populationer, fulgt af metaanalyser, der med forskellige udvælgelseskriterier kunne konkludere potentielle fordele ved generaliseret profylakse med enten fluconazol eller ketoconazol (ketoconazol er i dag obsolet på grund af uacceptabel bivirkningsprofil). Centralt står en Cochrane metaanalyse (45), der konkluderer, at profylakse med ketoconazol eller fluconazol reducerer antallet af invasive svampeinfektioner med ca. 50% og mortaliteten med ca. 25%. Det anbefales at anvende

fluconazol profylakse hos kritisk syge patienter med forøget risiko for invasiv *Candida* infektion, herunder abdominal kirurgisk syge patienter (46) og transplantationspatienter (47,48).

Profylaktisk behandling af skimmelsvamp anvendes til få udvalgte højriskopatienter, f. eks. immunsupprimerede hæmatologiske eller organtransplanterede patienter.

Præemptiv behandling

Blandt kritisk syge patienter er det forsøgt at identificere prædiktive risikofaktorer for senere udvikling af candidæmi/invasiv svampesygdom med henblik på at indlede af præemptiv behandling før udvikling af dokumenteret klinisk manifestation på infektion. Det har vist sig vanskeligt at opstille valide prædiktive klassifikationstrategier til trods for at kliniske risikofaktorer for udvikling af candidæmi er velbeskevne og anvendelsen af simple kliniske kriterier har vist relativt ringe prædiktiv værdi. Det er ofte vanskeligt at skelne *Candida* kolonisering fra invasiv candidiasis hos kritisk syge patienter. Ved længere indlæggelse på et intensiv afsnit vil de fleste patienter udvikle kolonisering med *Candida*, men heraf vil kun en begrænset del udvikle invasiv infektion. Siden 1990'erne har man forsøgt at operationalisere forskellige prædiktive algoritmer for udvikling af invasiv candidiasis. De væsentligste publikationer omfatter:

Koloniseringsindeks

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

Et $CI \geq 0,5$ kan identificere patienter med en signifikant forøget risiko for invasiv *Candida* infektion. Med et korrigeret CI (CCI, post hoc beregning, der medinddrager resultatet af semikvantitative dyrkinge) var den positive prædiktive værdi på 100% (49,50). CI er fundet at korrelere til øget indlæggelsesvarighed, anvendelse af bredspektret antibiotika og invasiv svampeinfektion (51,52). I klinisk praksis er metoden vanskelig at operationalisere, kostbar og tidskrævende. Den prædiktive værdi er kritisk afhængig af patientpopulationen, herunder prævalensen af invasiv *Candida* infektion og ikke tilstrækkeligt prospektivt valideret (58).

Svampescore

Spansk system til daglig risikoanalyse på baggrund af monitorering af koloniseringsindeks og 3 supplerende risikofaktorer (53,54). Ved en indlæggelsesvarighed på ≥ 7 døgn og en høj cut-off værdi er sensitiviteten og specificiteten høj. Operationalisering af metoden er ligeledes vanskelig pga. behov for beregning af CI.

Prædiktive algoritmer

Systemer der identificerer subgrupper af patienter, der med stærkt forøget sandsynlighed vil have gavn af antimykotisk behandling (55-57). Hos respiratorbehandlede patienter fandt en amerikansk forskergruppe, at man ved en kompleks kombination af 4 variable (indlæggelsesvarighed, intubation, anvendelse af antibiotika og centralt vene-kateter) kombineret med mindst én supplerende risikofaktor (kirurgi, anvendelse af immun-suppression, pankreatitis, total parenteral ernæring, enhver form for dialyse eller anvendelse af steroid), kunne halvere antallet af invasive svampeinfektioner, ved at behandle 18% af populationen. Strategien kunne ikke eftervises i ét prospektivt australsk arbejde (58), formentlig på grund af en stor forskel i prævalensen af invasiv *Candida* infektion i de 2 patientpopulationer og forskelligt patient miks.

Præemptiv behandling anbefales seponeret efter højst 2 uger, såfremt svampeinfektion ikke kan dokumenteres.

Øvrige surrogat markører

På samme måde som kolonisations fund kan give en indikation om arten af en eventuel invasiv svampeinfektion (specielt hvis species identifikation af kolonisations fund foretages) giver de to øvrige surrogat markører en rettesnor for eventuelt agens. Positiv galactomannan antigen ses ved *Aspergillus* infektion (og visse andre primært skimmelinfektioner) der som hovedregel vil være følsomme for voriconazole. Tilsvarende vil en positiv mannan antigen eller stigende mannan antistof kunne være en tidlig markør for invasiv candidiasis, hvor echinocandin eller evt. fluconazol vil være et naturligt (afhængig af mistankens styrke og sværhedsgraden af symptomer) behandlingsvalg, hvis mistanken støttes på anden vis.

Empirisk behandling:

Er behandling på grundlag af kliniske og parakliniske tegn på infektion, hvor agens eller fokus ikke er kendt (61).

Den typiske patient, er febril, i bred antibiotisk behandling med centralvenøse adgange, mindst et fund af *Candida* kolonisation (urin, trachealsekret og/eller afføring), men uden andre signifikante positive dyrkningsfund, cirkulatorisk ustabil og eventuelt i hæmodialyse (59,60).

Længere indlæggelsesvarighed på intensiv afdeling øger risikoen for at få en invasiv candida infektion (60).

Tidlig effektiv antifungal behandling har betydning for overlevelsen (60,67,68,69). Der er dog flere undersøgelser, som ikke har kunnet vise dette, hvilket formentlig skyldes, at de der sættes tidligt i behandling meget vel kan være mere syge (for at kvalificere sig til behandling før bloddyrkning er blevet positiv) eller have en højere svampebyrde (og dermed tidligere positiv bloddyrkning og behandling) (70,72,73).

Angående behandlingsstrategi se tabel 1.

Behandling af dokumenteret invasiv candidiasis

Definition: Påvist *Candida* species i bloddyrkninger.

Påvist *Candida* species i normalt sterilt væv / vævsvæske (peritoneal-, pleura- eller spinalvæske)

Rationale: Adækvat og tidlig iværksat antimykotisk behandling er vist at nedsætte dødelighed ved invasiv candidiasis ⁴¹⁺⁴²⁺⁶⁴

Følgende anbefaling gælder for patienter med enten svær sepsis (sepsis med organdysfunktion og eller vævshypoperfusion) eller med septisk shock (akut kredsløbspåvirkning med persisterende arteriel hypotension trods adækvat væskebehandling). For praktiske formål vil denne anbefaling derfor gælde for alle patienter indlagt på intensiv afdeling.

Behandling:

Initialbehandling

Der behandles initielt med et bredspektret fungicid antimykotikum, dvs. et echinocandin. Efter 3 døgn, kan der foretages step-down behandling, hvis svampen kan dokumenteres eller forventes følsom for fluconazol og hvis patienten er i bedring.

Konsoliderende specifik behandling ved påvisning af:

| | |
|-----------------------------|--------------|
| <i>Candida albicans</i> | Fluconazol |
| <i>Candida tropicalis</i> | Fluconazol |
| <i>Candida parapsilosis</i> | Fluconazol |
| <i>Candida glabrata</i> | Echinocandin |
| <i>Candida krusei</i> | Echinocandin |

Samlet behandlingsvarighed

Der behandles som udgangspunkt i 14 dage efter dokumenteret clearance af candidæmi, dvs. 14 dage efter at der både foreligger første negative bloddyrkning og ophør af symptomer som tilskrives candidæmi.

Yderligere udredning og tiltag.

Centrale venekatetre og a-kanyler skal i videst muligt omfang seponeres og omlægges eller som minimum skiftes (71).

Alle patienter med dokumenteret invasiv candidiasis skal inden for dage undersøges af øjenlæge mhp. udelukkelse af *Candida* endophthalmitis.

Ved invasiv *Candida* infektion i CNS eller øjne hvor candidiner på grund af blod-hjernebarrieren ikke opnår tilstrækkelig koncentration, anbefales Ambisome. Ved CNS infektion evt. i kombination med flucytosin de første 2 uger, da dette stof trænger eminent ind over blod-hjernebarrieren. Ved endophthalmitis skal vitrektomi og installation af amphotericin B overvejes. Ved endokarditis er ambisome ligeledes førstevalg (og kirurgisk intervention), igen evt. i kombination i den indledende fase med flucytosin. Behandlingsvarighed er i alle tre tilfælde langvarig og en konsoliderende fase med et azol kan komme på tale ud fra svampens følsomhedsmønster.

Ved dokumenteret invasiv candidiasis er der ikke fundet dokumentation for ultralydsundersøgelse af lever og milt med henblik på opsporing af candida udsæd. Derimod anbefales det i ESCMID guidelines, at patienten ekkokardiograferes for at udelukke eventuel endokardit.

Invasiv aspergillus infektion

Den hyppigste præsentation hos intensive patienter er pulmonal aspergillose, sjældnere sinusitis og CNS infektion.

Ved påvisning af skimmelsvamp i trakealsekretet fra respiratorpatienter, er adskillelsen mellem kolonisering og infektion vanskelig. Dertil kommer, at sensitiviteten er i størrelsesorden 50% ved standard mikrobiologisk teknik uden blankophor farvning, selektive medier og med brug af standard volumen til dyrkning fremfor en større del af materialet.

Immunsuppression er disponerende faktor. Pulmonal aspergillose ses desuden komplicerende til allerede eksisterende lungesygdom (TB, COPD, post influenza mm.)

Klassisk sandsynliggør man diagnosen ved hjælp af EORTC kriterierne

- Verificeret: Sikker påvisning i normalt sterilt væv
- Sandsynlig: Værtsfaktor + klinisk kriterium + mykologisk kriterium
- Mulig: Værtsfaktor + klinisk kriterium, uden mykologisk kriterium

Pulmonal aspergillose kan ses hos kritisk syge intensive patienter med fravær af de definitive risikofaktorer.

Diagnostisk er BAL med mikroskopi og dyrkning samt biomarkøren galactomannan vigtig.

Ved behandling af invasiv aspergillose er første valg voriconazol. Hos mange kritisk syge patienter er iv administration eneste mulighed, da gastrointestinal funktionen er usikker. Der er mange lægemiddelinteraktioner ved anvendelse af azoler, specielt for voriconazol hvorfor comedicinering og interaktions listen bør sammenholdes før behandling iværksættes.

Metaboliseringen af voriconazol hos den enkelte patient er uforudsigelig, hvorfor det anbefales at monitorere s-voriconazol, når stoffet gives i behandlings øjemed. Iv formuleringen af voriconazol indeholder cyclodextrin, der udskilles via nyrene. Ved CrCl < 30 ml/min, CRRT og HD behandling er der risiko for ophobning af cyclodextrin.

Betydningen af den toksiske effekt er usikker. Det anbefales at undgå behandling med intravenøs voriconazol i disse situationer, og i stedet anvende den enterale formulering. Hos den kritisk syge patient, uden fungerende mave-tarmfunktion, skal klinikerens foretage en vurdering af risikoen for ikke at starte optimal behandling op mod risikoen for en mulig toksisk bivirkning. Alternativt vælges ofte liposomal amphotericin B, men de seneste studier tyder på, at voriconazol er associeret med bedre overlevelse end amphotericin B, forudsat at *A.fumigatus* svampen er azol følsom (66).

Kirurgi kan blive aktuelt ved knogle indvækst eller truende indvækst af større kar.

Strategier

Tabel 1: Gærsvampe

| Indikation | Kriterier | Terapi |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profylaktisk | Påvist eller mistanke om lækage fra oesophagus eller tarm Pancreatitis med inficerede pseudocyster/nekroser | Fluconazol |
| Præemptiv | Positiv prediktive algoritme eller candida score + positiv surrogatmarkør (i dette tilfælde <i>Candida</i> mannan Ag eller AB) | Fluconazol Echinocandin, såfremt koloniserings fund tyder på fluconazol resistente arter. Revurdering dag 4 |
| Empirisk | Infektion som ikke skønnes forårsaget af bakteriel årsag. | Echinocandin Fluconazol Ved sepsis: Echinocandin Revurdering dag 4 |
| Målrettet | Påvist <i>Candida</i> (bloddyrkning, dyrkning/mikroskopi af væske eller væv fra steril lokalitet) | Echinocandin, skift dag 3 til fluconazol hvis muligt. |

Tabel 2: Skimmelsvampe

| Indikation | Kriterier | Behandling |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Præemptiv | Serum-galaktomannan > 0,5 BAL-galaktomannan > 3 BAL-galaktomannan > 0,5 og andre kliniske eller diagnostiske tegn på aspergillus infektion. | 1: Voriconazol 2: Liposomal amphotericin B |
| Målrettet | Histologisk påvisning (proven infection) +/- positiv dyrkning af BAL (probable infection) eller væv fra inficeret område (proven infection) | 1: Voriconazol 2: Liposomal amphotericin B |

Tabel 3: Kriterier

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <p>Prediktiv algoritme⁶³</p> <p>PPV 9%</p> <p>NPV 97%</p> <p>Incidens af invasiv candidiasis 4 %</p> | <p>Indlæggelse på ITA > 4 dg + mekanisk ventilation > 48 timer+ (CVK og bred antibiotika dag 1- 3)+ 1 af følgende</p> | |
| | TPN | Dag 1 - 3 |
| | Dialyse | Dag 1 - 3 |
| | Større kirurgi | Indenfor 7 dage |
| | Pancreatitis | Indenfor 7 dage |
| | Steroid behandling | Indenfor 7 dage |
| | Immunsupprimerende behandling | Indenfor 7 dage |
| <p>Candida score⁶³</p> <p>3 eller flere point + indlæggelse på ITA > 7 dage, taler for at patienten er inficeret.</p> <p>PPV 16%</p> <p>NPV 98%</p> <p>Incidens af invasiv candidiasis 6%</p> | Kirurgi | 1 point |
| | Multifokal kolonisation | 1 point |
| | TPN | 1 point |
| | Svær sepsis | 2 point |
| Surrogat markører | <p>Positiv mannan antigen/antistof i blod (Begge positive: sensitivitet 83%, specificitet86%)¹⁹</p> <p>Positiv galactomannan i BAL (BAL: Cutoff index 0,5: NPV 93%, PPV 72%)¹⁵</p> <p>BAL GM < 0,5 : Ingen lungeinfektion med aspergillus⁶⁵</p> <p>BAL GM 0,5 – 2,9: Grå zone</p> <p>BAL GM > 3 : Aspergillus lungeinfektion</p> | |

Tabel 4: Behandlings doseringer

| | 1 dosis | Efterfølgende dosis | Efterfølgende dosis, vægt > 80 kg. | Dosis justering. |
|--------------------------|-------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caspofungin | 70 mg x 1 | 50 mg x 1 | 70 mg x 1 | Justeres i henhold til leverfunktion |
| Anidulafungin | 200 mg x 1 | 100 mg x 1 | 100 mg x 1 | Ingen |
| Micafungin | 100 mg x 1 | 100 mg x 1 | 100 mg x 1 | Ingen |
| Liposomal amphotericin B | 3 mg/kg x 1 | 3 mg/kg x 1 | 3 mg/kg x 1 | Ingen |
| Voriconazol | 6 mg/kg x 2 | 4 mg/kg x 2 | 4 mg/kg x 2 | Dosis justering i henhold til leverfunktion Nedsat nyrefunktion opmærksom på akkumulering af cyclodextrin |
| Fluconazol | 800 mg x 1 | 400 mg x 1 | 400 mg x 1 | Dosis justering i henhold til nyrefunktionen |

I henhold til RADS rekommendation for systemisk antimykotisk behandling:

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

Tabel 5: EORTC kriterier for aspergillose⁶²

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

Referenceliste:

- (1) Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e101-4.
- (2) Andreas S, Heindl S, Watzky C, Moller K, Ruchel R. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. *Eur Respir J* 2000 (2):407-11.
- (3) Arendrup MC, Chryssanthou E, Gaustad P, Koskela M, Sandven P, Fernandez V. Diagnostics of fungal infections in the Nordic countries: we still need to improve! *Scand J Infect Dis* 2007;39(4):337-43.
- (4) Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, 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(10):3223-8.
- (5) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, 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(9):1242-50.
- (6) Maertens J, Van EJ, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186(9):1297-306.
- (7) Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, Ngai A, Ryan D, Layton M, et al. Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis* 2005 ;41(1):e9-14.
- (8) Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1762-9.
- (9) Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et al. Occurrence and Kinetics of False-Positive *Aspergillus* Galactomannan Test Results following Treatment with β -Lactam Antibiotics in Patients with Hematological Disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(2):389-94.
- (10) Orlopp K, von Lilienfeld-Toal M, Marklein G, Reiffert SM, Welter A, Hahn-Ast C, et al. False positivity of the *Aspergillus* galactomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical

problem? *J Antimicrob Chemother* 2008(5):1109-12.

(11) Penack O, Rempf P, Graf B, Thiel E, Blau IW. False-positive *Aspergillus* antigen testing due to application of piperacillin/tazobactam--is it still an issue? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(1):117-20.

(12) Mennink-Kersten MASH, Ruegebrink D, Klont RR, Warris A, Gavini F, Op den Camp HJM, et al. Bifidobacterial Lipoglycan as a New Cause for False-Positive Platelia *Aspergillus* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Reactivity. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43(8):3925-31.

(13) Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia *Aspergillus* sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998;41(9-10):373-7.

(14) Penack O, Rempf P, Graf B, Blau IW, Thiel E. *Aspergillus* galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. *Ann Oncol* 2008;19(5):984-9.

(15) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):27-34.

(16) Bergeron A, Belle A, Sulahian A, Lacroix C, Chevret S, Raffoux E, et al. Contribution of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2010;137(2):410-5.

(17) Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, Cline C, Jantz MA, Kulkarni V, et al. Galactomannan Testing in Bronchoalveolar Lavage Fluid Facilitates the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1043 – 50.

(18) Schonheyder H, Andersen P, Petersen JC. Rapid immunoelectrophoretic assay for detection of serum antibodies to *Aspergillus fumigatus* catalase in patients with pulmonary aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4(3):299-303.

(19) Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, rd European Conference On Infections In Leukemia Group. Mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6):R222.

(20) Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, 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(5):433-42.

(21) Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. Clin Microbiol Infect 2008;14(4):391-3.

(22) Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and Candida species-specific snPCR in patients with candidemia. BMC Infect Dis 2007;7:103.

(23) Rao DS, Ghosh A, Singhi S, Chakrabarti A. Mannan antigen detection in the diagnosis of patients with invasive candidiasis. Indian J Med Res 2002;116:13-20.

(24) Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(3):958-66.

(25) Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole Plasma Concentrations in Juvenile Patients with Invasive Fungal Infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007;51(3):812-8.

(26) Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(1):24-34.

(27) Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother 2006 Apr;50(4):1570-2.

(28) Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2005;35(5):509-13.

(29) Pasqualotto AC, Howard S, Moore CB, Denning DW. Flucytosine (5-FC) levels: 15-years experience from the united Kingdom. 46th ICAAC. San Francisco, CA , 413. 27-10-2006.
Ref Type: Abstract

(30) Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis 2007;44(1):2-12.

(31) Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):201-11.

(32) Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):27-36.

(33) Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, 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(1):253-9.

(34) Caillot D, Latrabe V, Thiebaut A, Herbrecht R, De BS, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: An useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;74(3):e172-75

(35) Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-9.

(36) 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.

(37) Jensen HE, Halbaek B, Lind P, Krogh HV, Frandsen PL. Development of murine monoclonal antibodies for the immunohistochemical diagnosis of systemic bovine aspergillosis. *J Vet Diagn Invest* 1996;8(1):68-75.

(38) Jensen HE, Aalbaek B, Lind P, Krogh HV. Immunohistochemical diagnosis of systemic bovine zygomycosis by murine monoclonal antibodies. *Vet Pathol* 1996;33(2):176-83.

(39) Jensen HE, Schonheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *APMIS* 1996;104(4):241-58.

40. The natural history in fungal infections in the ICU
Ostrosky-Zeichner L. *J Invasive Fungal Infection* 2008;2:42-5.

41. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.

42. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-2645.
43. Echeverria PM, Kett DH, Azoulay E. Candida prophylaxis and therapy in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:159-173.
44. Reed BN, Caudle KE, Rogers PD. Fluconazole prophylaxis in high-risk neonates. *Ann Pharmacother* 2010;44:178-184.
45. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004920.
46. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
47. Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, Daly J, Rabkin J, Kauffman CA, Merion RM, Karchmer AW. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:40-48.
48. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Masetti M, Venturelli C, Pecorari M, Pinna AD, Esposito R. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation* 2005;80:1742-1748.
49. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-58.
50. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32:2443-49.
51. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005;31:393-400.
52. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis* 2008;40:145-153.

53. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-737.
54. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA; Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37:1624-1633.
55. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for Candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005;43:235-243.
56. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:271-276.
57. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, Wood C, Sobel JD. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 2011;54:46-51.
58. Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, Sorrell TC. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2141-5.
59. Ostrosky-Zeichner Luis et al. Invasiv candidiasis in the intensiv care unit *Crit care Med* 2006;34(3): 857-63
60. Guery B, Arendrup M, et al Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part 1 Epidemiology and diagnosis *Int Care Med* 2009;35(1): 55-62
61. Guery B, Arendrup M, et al Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part 2 Treatment. *Int Care Med* 2009;35(2):206-14
62. Rådet for dyr sygehusmedicin. RADS, Baggrundsnotat for systemisk antimykotisk behandling s. 4

63. Phillippe Eggimann, Luis Ostrosky-Zeichner. *Current Opin Crit Care*;2010,16:465-69.
64. Arendrup M, Sulim S, Holm A, Nielsen L et al. Diagnostic Issues, Clinical Characteristics, and Outcomes for Patients with Fungemia. *Journal of Clin Microbiol* 2011;49(9):3300-08
65. D`Haese, Theunissen K, Vermeulen E et al. Detection of Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples of Patients at Risk for Invasive Pulmonary Aspergillosis: Analytical and Clinical Validity. *Journal of Clin Microbiol*.2012;50(4):1258-63
66. Lortholary O, Gangneux J.-P, Sitbon K. et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: SAIF network (2005-2007). *Clin. Microbiol. Infect.*2011;17:1882-89
67. Kellef M., Micek S. et al. Septic shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *CID* 2012;54(12):1739-46
68. Morrell m, Fraser VJ et al. 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(9):3640-5
69. Garey K, Rege M, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *CID* 2006;43:25-31
70. Marriott D, Playford E et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Critical Care* 2009;13:R115
71. Andes D, Safdar N, et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *CID* 2012;54(8):1110-22
72. Klevay MJ, Ernst EJ, Hollanbaugh JL et al. Therapy and outcome of *Candida glabrata* versus *Candida albicans* bloodstream infection. *Diagnostic Microbiology an Infectious Disease* 2008 ,60:273-77
73. Kludze-Forson M, Eschenauer GA, Kubin CJ et al. The impact of delaying the initiation of appropriate antifungal treatment for *Candida* bloodstream infection. *Med Mycol.* 2010;48(2):436-9