

DAPHOs KLINISKE RETNINGSLINIER

Profylakse og behandling af svampeinfektioner

Udarbejdet af : Birgitte Lausen og Henrik Schrøder (tovholdere), Peter Wehner og Thomas Frandsen

Drøftet under: 1. DAPHOs samarbejdssymposium 2011 og 3. samarbejdssymposium 2013

Godkendt den: 13. april 2013
Revideres senest den: april 2016

DAPHOS kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser på de behandlende afdelinger.

Evidensen for anvendelse af svampebehandling til børn er sparsom hvorfor de fleste behandlingsanbefalinger er baseret på studier foretaget på voksne eller på eksperters anbefalinger.

De kliniske retningslinjer afviger ikke fra anbefalinger udarbejdet af RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) under Danske regioner.

<u>Indholdsfortegnelse</u>	Side
1. Kliniske retningslinjer for svampe profylakse.....	2
1.1. Højrisikopatienter.....	2
1.2. Ikke-højrisikopatienter.....	2
2. Kliniske retningslinjer for svampe behandling.....	2
2.1. Empirisk behandling.....	3
2.2. Sandsynlig svampeinfektion.....	3
2.3. Påvist invasiv svampeinfektion.....	3
2.3.1. Invasiv Aspergillusinfektion.....	3
2.3.2. Invasiv Candidainfektion.....	4
2.3.3. Andre invasive svampeinfektioner.....	4
2.2. Relevante overvejelser	4
3. Præparater og doseringer.....	5
3.1. Monitorering og anbefalede serumkoncentrationer....	5
4. Baggrund, Definitioner, Diagnostik.....	6
5. Behandling.....	7
5.1. Profylakse.....	7
5.2. Empirisk behandling.....	8
5.3. Sandsynlig eller påvist invasiv svampeinfektion.....	8
6. Farmakokinetiske overvejelser ved børn.....	10
7. Referencer.....	11

1. Kliniske retningslinjer for svampe profylakse

Indikationer

Behandling uden kliniske eller parakliniske tegn på infektion. Anvendes ved særligt risikofyldte behandlinger eller ved kombination af risikofaktorer.

1.1. Høj-risiko patienter

Patienter der er i høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner tilrådes profylaktisk behandling mod både gærsvampe og skimmelsvampe. Følgende patientkategorier bør tilbydes svampeprofylakse:

- AML
- ALL-HR indtil marvregeneration efter sidste blokbehandling
- Andre ALL under og i 4 uger efter afsluttet dexamethasonbehandling
- Recidiv af ALL, AML, NHL
- B-ALL og B-NHL i stadium 2, 3 og 4
- Storcellet anaplastisk lymfom (LCAL)
- Andre patienter med svær neutropeni med varighed over 14 dage (fx SAA) indtil neutrofilital er stabilt over 0,75-1,0 mia/l.
- Allogen stamcelletransplantation (særlig vejledning)

Præparatvalg:

Posaconazol po, voriconazol po eller L-AMB iv x 2/uge kan anvendes. Se doser i tabel 1. ALL-patienter i VCR-behandling bør tilbydes L-AMB pga. risiko for enzym-induktion ved azol-behandling. Azol-præparat kan evt. pauseres 48 timer før til 24 timer efter VCR-behandling, dog ikke nødvendigt med pause ved Fluconazol.

Behandlingslængde:

Svampeprofylakse gives generelt under hele behandlingen og afsluttes efter marvregeneration ca. 4 uger efter sidste behandling.

1.1.2. Ikke-Høj-risiko patienter

Ikke-høj-risiko patienter kan afhængig af diagnose, behandlingsprotokol og behandlingsfase tilbydes svampeprofylakse.

Præparatvalg:

Diflucan po. Påbegyndes ofte ved kemostart i henhold til behandlingsprotokol. Gives også til børn der tidligere har haft eks; stomatit, øsofagit og bledermatit. Der er ikke beskrevet interaktion mellem VCR og Diflucan.

Behandlingslængde:

Svampeprofylakse gives i henhold til behandlingsprotokol og ophører ved behandlingsophør eller f.eks. ved overgang til vedligeholdelsesbehandling.

2. Kliniske retningslinjer for svampebehandling

Indikationer

Der skelnes mellem behandling af empirisk, sandsynlig (preemptiv) eller påvist (proven) svampeinfektion.

2.1. Empirisk behandling

Behandling på grundlag af kliniske og parakliniske tegn på infektion, hvor agens/fokus ikke er kendt. Behandling påbegyndes ved mere end 5 dages feber trods bredspektret antibiotikabehandling og forventet neutropenperiode > 10 dage hos høj-risiko patienter.

Præparatvalg kan være afhængig af om patienten er i svampeprofylakse, men bør dække patienten ind overfor både *Candida* og *Aspergillus* infektioner.

- Hvis profylakse med Posaconazol, voriconazol eller fluconazol
 - Vælges enten L-AMB eller Echinocandin-præparat
- Hvis profylakse med L-AMB
 - Vælges Echinocandin-præparat
- Ingen profylakse
 - Vælges et af tre præparater: Echinocandin, Voriconazol, eller L-AMB

2.2. Sandsynlig (preemptiv) svampebehandling

Behandling, hvor kombination af risikofaktorer, fund ved fx CT-scanninger og surrogatmarkører, giver mistanke om svampeinfektion, men ikke kan dokumenteres.

Eksempler på surrogatmarkører er:

- Positive koloniseringsfund
- Positiv galactomannan
- Positiv mannan Ag
- Positiv mannan antistof

Præparatvalg afhængig af evt. svampeprofylakse og lokalisation af infektion

- **Voriconazol**
 - Ved mistanke om aspergillus i lunger, CNS eller andre steder
 - Undgå at give voriconazol til patienter under vincristinbehandling
- **L-AMB eller Echinocandin præparat**
 - Ved mistanke om andre svampeinfektioner
- **Ved manglende klinisk effekt:** Skift til et præparat fra en anden gruppe

2.3. Påvist (proven) invasiv svampeinfektion

Behandling på grundlag af dokumenteret, kendt mikroorganisme og resistensmønster.

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

2.3.1. Invasiv Aspergillus infektion

Histopatologisk dokumentation og/eller pos dyrkning. Aspergillus kan ikke dyrkes fra blodet. Væv dyrkes optimalt ved 30°. Mortaliteten ved invasive aspergillusinfektioner er ca. 50 %.

Præparatvalg og klinisk situation. Drøft evt. med lokal mikrobiologisk afdeling/SSI

- **Voriconazol iv eller oralt (AI)**
 - Førstevalg ved aspergillus i lunger (AI), CNS (AII) eller andre lokaliseringer hvis patienten ikke er i posaconazol profylakse.
 - Undgå at give voriconazol til patienter under vincristinbehandling
- **L-AMB (AI), caspofungin (BII) eller micafungin (BII)**
 - Hvis patienten er i posaconazol/voriconazol profylakse
 - Salvage ved invasiv aspergillose efter behandling med voriconazol
- **Øvrig behandling**
 - Undgå steroid (AIII)

- Forkort evt. neutropenifasen med G-CSF (BIII)
- Overvej fjernelse af pulmonalt (BII) eller CNS aspergillom (AII)
- Behandlingsvarighed min. 6-12 uger
- Behandlingen fortsætter under hele den resterende del af den immunsupprimerede periode (sekundær profylakse) (AIII)
- Senere skift til oral voriconazol eller posaconazol under klinisk kontrol (billeddiagnostik + evt se-galactomannan (BIII))

2.3.2. Invasiv *Canida* svampeinfektion

Histopatologisk dokumentation og/eller pos dyrkning

- **Candidæmi**
 - L-AMB (AII) eller Echinocandin (AII) afhængig af evt. profylakse og empirisk behandling
 - *C. parapsilosis*: Fluconazol.
 - Fluconazol til ikke kritisk syge patienter (BIII)
 - *C. glabrata*: Echinocandin (BIII)
 - *C. krusei*: L-AMB eller Echinocandin eller voriconazol (BIII)
- **Behandlingsvarighed**
 - Indtil 2 uger efter sidste positive bloddyrkning og symptomophør samt ophævet neutropeni (AIII)
 - Overvej fjernelse af CVK (BIII)

2.3.3. Andre invasive svampeinfektioner

Behandling er afhængig af mikroorganisme. Drøft med mikrobiologisk afdeling eller SSI.

2.4. Relevante overvejelser

- Eventuel dosisjustering ved nedsat nyrefunktion.
- Ambisome kan give hypo-kalæmi/magnesiæmi og nyrepåvirkning
- Voriconazol po bør ikke indtages sammen med mad og har i øvrigt meget variabel optagelse. Serum-niveau bør kontrolleres (kan være upålidelig hvis der samtidig gives ambisome).
- Azoler kan være kontraindiceret under vincristinbehandling pga. enzyminduktion (dog ikke Fluconazol/Diflucan)
- Posaconazol bør tages sammen med fedtholdig mad
- Overvej altid risiko for interaktion med andre lægemidler

3. Præparater og doseringer

Tabel 1 Dosering af svampemidler til børn

Præparat	Profylakse	Empirisk	Påvist	Kommentar
Liposomal-Amphotericin B	2,5 mg/kg iv x 2/uge. Gives over 1-2 timer	3 mg/kg iv x 1	3 mg/kg iv x 1 Evt øgning til 5 mg/kg	Mest bredspektrede
Voriconazol OBS! Varierende absorbtion. Skal <u>ikke</u> tages sammen med måltid! Bør <u>ikke</u> gives under Vincristin-behandling	4 mg/kg po x 2 (max: 200 mg x 2) Må ikke tages sammen med måltider	<u>2-12 år:</u> 7 mg/kg iv x 2 eller 200 mg x 2 po. <u>Over 12 år:</u> 6 mg/kg x 2 iv i 1. døgn, eller 200 mg x 2 po (vægt > 40 kg: 400 mg x2). Derefter 4 mg/kg x 2 iv eller 100 mg x2 po (vægt > 40 kg: 200 mg x 2 po)	<u>2-12 år:</u> 7 mg/kg iv x 2 el. 200 mg x 2 po. <u>Over 12 år:</u> 6 mg/kg x 2 iv i 1. døgn, eller 200 mg x 2 po (vægt > 40 kg: 400 mg x2). Derefter 4 mg/kg x 2 iv eller 100 mg x2 po (vægt > 40 kg: 200 mg x 2 po)	Off label til børn < 2 år. Se-niveau: 1-6 mikrog./ml, (> 2,0 ved CNS). Dalværdi efter 5-7 dage.
Posaconazol	5 mg/kg x 3 po. (max: 200 mg x 3). Skal indtages med fedtholdigt måltid			Off label til børn < 18 år. Trænger <u>ikke</u> ind i CNS
Fluconazol (Diflucan)	3 mg/kg x 1 po. <20 kg: 30 mg x 1 20-40 kg: 50 mg x 1 >40 kg: 50-100 mg x 1	12 mg/kg iv (po) x 1. Iv over 30 min Max-dosis: 800 mg/dag	12 mg/kg iv (po) x 1	
Caspofungin		1. døgn 70 mg/m ² iv x 1 (max 70 mg). Derefter 50 mg/m ² iv x 1 (max 70 mg).	1. døgn 70 mg/m ² iv x 1. (max 70 mg). Derefter 50 mg/m ² iv x 1. (max 70 mg)	Trænger <u>ikke</u> ind i CNS
Micafungin	1 mg/kg iv x 1. (max 50 mg x 1)	2-4 mg/kg iv x 1. (max 100 mg). Ved vægt > 40 kg: 100-200 mg x 1.	2-4 mg/kg iv x 1. (max 100 mg). Ved vægt > 40 kg: 100-200 mg x 1.	Trænger <u>ikke</u> ind i CNS
Anidulafungin		1,5 mg/kg iv x 1	1,5 mg/kg iv x 1	Off label til børn < 18 år

3.1. Monitorering og anbefalede serumkoncentrationer

På grund af varierende biotilgængelighed af azol svampemidler (undtagen Fluconazol) anbefales måling af serumkoncentrationer ved behandling af påvist svampeinfektion (hver 2.-4. uge). Ved profylaktisk behandling er måling af serumkoncentrationer ikke nødvendig.

	Profylakse	Målrettet behandling	Kommentar
Voriconazol	Erfaring savnes	1-6 mikrg./ml Ved CNS infektion: > 2 mikrog./ml	OBS Varierende absorbtion. Må <u>ikke</u> tages sammen med måltid!
Posaconazol	0,7 mikrg./ml	1,0 mikrg./ml	

4. Baggrund

Børn der behandles for maligne sygdomme, især maligne hæmatologiske sygdomme har større risiko for at udvikle en svampeinfektion i behandlingsforløbet. Forekomsten af invasive candidainfektioner er beskrevet til at være 5 gange hyppigere end andre invasive svampeinfektioner, men i Danmark synes forekomsten af svære invasive aspergillusinfektioner at være steget i forbindelse med anvendelsen af den nyeste NOPHO ALL 2008 protokol. Mortaliteten i forbindelse med invasive aspergillusinfektioner er opgjort til ca 50 % (1). Derfor har det været vigtigt at tilrettelægge en svampeprofylakse, der beskytter høj-risiko patienter mod både candida og aspergillus, såvel som andre og sjældnere forekommende invasive svampeinfektioner

Vedlagte forslag til retningslinier er baseret hovedsageligt på 2 oversigtartikler Update by the Infectious Diseases Society of America IDSA (2;3)

En nylig Cochrane analyse fra 2010 fandt kun 7 randomiserede kliniske trials hos børn med mistænkt (possible), sandsynlig (probable) eller påvist (proven) invasiv svampeinfektion. Heraf sammenlignede de fire studier konventionel Amphotericin B med liposomt Amphotericin B; to studier sammenlignede et echinocandin med lipo-AmB, og et studie sammenlignede forskellige azoler hos børn med candidæmi. Der fandtes i ingen af disse undersøgelser forskel i mortalitet eller anden behandlingseffekt, herunder gennembruds-svampeinfektioner (4).

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

Tidlig behandling har afgørende betydning for eradikering af infektionen.

4.1. Definitioner

Ved svampeinfektioner er der fire behandlingsscenarier karakteriseret ved de 4 p'er (5)

- Prophylaxis
- Possible (empirisk behandling)
- Probable (sandsynlig på basis af symptomer og billeddiagnostik: preemptiv:)
- Proven (på basis af biopsi, dyrkning, PCR eller antigenundersøgelser)

4.2. Risikogrupper

AML hele forløbet

T-ALL induction og HR under blok-behandlingerne

ALL recidiv

B-ALL B-NHL gr 2, 3 og 4

LCAL

Neuroblastom st 4 (M)

Allogen stamcelletransplantation

Patienter med langvarig neutropeni > 14 dage

4.3. Diagnostiske undersøgelser

BAL

Urindyrkning

CT af lunger

Ultralyd af lever

Øjenundersøgelse

Transthoracal nålebiopsi
Thorakoskopisk biopsi
Direkte mikroskopi (karakteristiske hyphae (aspergillus)
Dyrkning (rekvirer svampedyrkning)

S-galactomannan
Typiske forandringer ved CT af lunger
Ved probable eller proven aspergillus i lunger: MR-scanning af cerebrum
Ikke altid muligt pga. patientens tilstand at foretage biopsi

5. Behandling

5.1. Profylakse over for invasive svampeinfektioner

Profylakse bør dække så bredt som muligt overfor de fleste candida-arter og aspergillus

Behandlingsmuligheder

Fluconazol. Giver ingen dækning mod aspergillus eller candida glabrata (som ses i 25% af invasive candidæmier hos voksne). Der ses ikke øget risiko for vincristin-neuropati.

Posaconazol. Giver god dækning mod candida (AI) og anbefales som aspergillusprofylakse af IDSA (AI). Øget risiko for vincristin-neuropati.

Itraconazol. Samme dækning som posaconazol, langt billigere, men flere bivirkninger. Øget risiko for vincristin-neuropati.

Echinocandin skal gives intravenøst

Liposomal-amphotericinB (L-AMB) kan gives x 2 ugentlig iv til børn med ALL under vincristinbehandling (6).

Overvågning af svampeinfektioner

Under febrile forløb med risiko for langvarig neutropeni kan man overveje svampeovervågning i form af blodprøver x 2 ugentligt til undersøgelse for Se-galactomannan (aspergillus), Se-mannanbindende antigen og antistof (candida).

Profylakse mod invasiv aspergillose

Antimykotisk profylakse med posaconazole kan anbefales i forbindelse med stamcelletransplantation og GvHD, der er i høj risiko for invasiv aspergillose.

Også patienter med akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom er i høj risiko for invasiv aspergillose (AI). Itraconazol kan være effektiv, men nedsat tolerans begrænser dets anvendelse (BI). (3)

Et klinisk forsøg med posaconazole terapi viste bedre effekt end fluconazol eller itraconazol til forebyggelse af invasiv aspergillose hos patienter med akut myeloid leukæmi og myelodysplasi. I dette studie var der signifikant flere invasive aspergillusinfektioner hos de patienter der fik fluconazol eller itraconazol profylakse sammenlignet med de, der fik posaconazol (7).

Selvom itraconazol oral kapsler er ineffektive til profylakse på grund af variabel biotilgængelighed og dosisbegrænsende toksicitet, har itraconazol oral opløsning eller IV itraconazol delvist kunnet mindske forekomsten af invasiv aspergillose hos neutropene patienter med hæmatologiske sygdomme. Imidlertid er anvendeligheden af itraconazol peroralt som profylakse mod Aspergillus nedsat pga. stoffets dosisbegrænsende toksicitet(8;9).

Posaconazol er ikke rekommanderet til børn under 18 år og har ikke indikation over for candida, men stoffet har samme antifungale effekt som voriconazol, og er dermed virksomt

over for de fleste candidaarter, med undtagelse af *C. glabrata*, hvor virkningen er usikker. Derved kan posaconazol anvendes både som aspergillus- og candidaprofylakse til højrisikopatienter (AI) (2).

5.2. Possible: Empirisk svampebehandling af neutropene patienter

Ved klinisk mistanke om svampeinfektion f. eks ved vedvarende neutropeni og feber trods bredspektret antibiotikabehandling > 5 dage til patient med høj risiko for at udvikle invasiv svampeinfektion. Den valgte svampebehandling afhænger af om patienten får svampeprofylakse og længden af forventet neutropeni.

Selvom candidainfektioner er rapporteret med en 5 gange større hyppighed end invasive aspergillusinfektioner bør den empiriske svampebehandling hos den syge og langvarige neutropene patient dække begge svampetyper.

Empirisk antimykotisk behandling med AMB, en LFAB, itraconazol, voriconazol, eller caspofungin anbefales til høj-risiko patienter med langvarig neutropeni (> 10 dage), der fortsat er febrile trods bredspektret antibiotikabehandling (AI). Empirisk antimykotisk behandling anbefales ikke til patienter, som forventes at have neutropeni < 10 dage, medmindre andre fund tyder på en invasiv svampeinfektion (B-III) (3).

Valg af empirisk antimykotisk behandling skal afhænge af patientens tilstand, forventelig længde af neutropeni og evt. igangværende eller nylig antimykotisk profylakse.

Selvom Voriconazol ikke er FDA godkendt til empirisk brug hos patienter med feber og neutropeni, anbefales det til behandling af både *Aspergillus* og *Candida*, hos patienter med høj risiko for disse infektioner, mens en udredning foretages, såfremt patienten ikke er i azolprofylakse. I så fald anvendes et echinocandin præparat eller L-AMB (3).

5.3. Probable eller proven (påvist) invasiv svampeinfektioner

Probable: Symptomer, kliniske tegn og radiologiske fund hos immunkompromitteret patient. Påvisning af hyphae hos patient med negativ dyrkning. Positiv galactomanan. Pos CT scanning.

Proven: Histopatologisk dokumentation af infektion og positiv dyrkning fra et normalt sterilt sted.

Invasiv pulmonal aspergillose:

Tidlig påbegyndelse af antimykotisk behandling hos patienter med stærk mistanke om invasiv aspergillose er vigtig, også mens udredning foretages (AI) (10;11).

For primær behandling af invasiv pulmonal aspergillose, anbefales voriconazol IV eller oralt til de fleste patienter (AI) (10;12-15). L-AMB kan anvendes som alternativ primær behandling hos nogle patienter (A-I).(3). L-AMB bør anvendes i stedet for voriconazol til behandling af patienter, der som led i deres cytostatiske behandling har fået vincristin inden for de sidste 48 timer.

Til salvage behandling kan anvendes LFABs (AII), posaconazole (B-II), itraconazol (B-II), caspofungin (BII), eller micafungin (B-II). Det kræver dog at diagnosen er bekræftet. Terapeutiske muligheder omfatter en ændring af klasse ved hjælp af en amphotericin-formulering eller et echinocandin (B-II) (3).

For patienter der er behandlet for invasiv aspergillose, og som har behov for senere immunosuppression, kan genoptagelse/fortsættelse af antimykotisk behandling forebygge ny svampeinfektion. (A-III) (18).

Brugen af gentagne målinger af serum galactomannan til terapeutisk overvågning er lovende, men endnu ikke valideret. Gradvis stigning i Aspergillus antigen niveau over tid betyder en dårlig prognose. Men fald i se- galactomannan antigenemia til et normalt niveau er ikke tilstrækkelig som eneste kriterium for ophør af antimykotisk behandling (B-III) (3;18-20).

Hvis man vælger L-AMB som antimykotisk behandling er der ikke forskel i effekten mellem L-AMB dosis på 3 og 10 mg / kg (10).

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data til støtte for kombinationsbehandling som rutine i primær behandling af invasiv pulmonal aspergillose(3;21).

Den samlede mængde af data, viser at et svampemiddel tilhørende triazol-gruppen bør anvendes i stedet for amphotericin til primær behandling af infektion på grund af *A. terreus* (A-II)(22)

Der er ingen data vedrørende anvendelse af colony stimulating factors som profylakse over for svampeinfektioner ved langvarig neutropeni hos børn.

Seponering af kortikosteroider eller reduktion af dosis er ofte afgørende for succes i invasiv aspergillose (A-III) (3)

For patienter med kronisk immunosuppression, bør antimykotisk behandling fortsætte under hele den immunosuppressive periode (A-III) (3)

Kirurgisk resektion af Aspergillus-inficeret væv kan være nyttig hos patienter med læsioner, tæt på store kar eller pericardiet, ved hæmoptyse fra en enkelt læsion, eller ved indvækst i brystvæggen (B-II). En anden relativ indikation for kirurgi er resektion af en enkelt pulmonal læsion før intensiv kemoterapi eller HSCT (B-II) (16;17)

Aspergillose i CNS

Tidlig erkendelse og behandling er vigtig for prognosen, idet CNS aspergillose er forbundet med en høj mortalitet. Måling af se- galactomannan antigen i spinalvæsken kan være nyttig, hvis man ikke kan foretage biopsi (3). Ved påvisning/mistanke om aspergillus i lungerne bør CNS undersøges.

Voriconazol er første valgs præparat til systemisk antimykotisk behandling af CNS aspergillose (A-II). Itraconazol, posaconazole eller LFAB anbefales til patienter, der ikke tåler eller er refraktære over for voriconazol (B-III). L-AMB trænger dårligt ind i CNS (23-25). Caspofungin har vist effekt ved CNS aspergillose, der var refraktær til L-AMB(26), men trænger sædvanligvis dårligt over blod-hjerne barrieren)

På grund af fortsat høj dødelighed, skal kirurgisk resektion af inficerede læsioner overvejes (A-II) (25).

Invasiv sinonasal aspergillose (3)

Voriconazol, hvis infektionen vides at skyldes Aspergillus arter (BIII).

Hvis det ætiologiske agens ikke er kendt, eller histopatologiske undersøgelser endnu ikke foreligger, start med L-AMB (A-III). Posaconazole der anvendes til salvage behandling af ekstrapulmonal aspergillose har en teoretisk fordel ved behandling af Zygomycetes, selv om den kliniske erfaring er begrænset (B-III).

Påvist invasiv candida-infektion hos patienter med neutropeni (2)

Echinocandin (caspofungin: loading dosis på 70 mg, derefter 50 mg daglig; micafungin: 100 mg dagligt [A-II]; anidulafungin: loading dosis på 200 mg, derefter 100 mg dagligt [A-III]) eller LFAmB (3-5 mg / kg dagligt [A-II]) anbefales til de fleste patienter.

For patienter, som er mindre kritisk syge og som ikke på det seneste har fået azoler kan fluconazol 12 mg /kg, anvendes (B-III).

Ved infektioner forårsaget af *C. glabrata* foretrækkes et echinocandin (B-III).

Til infektioner forårsaget af *C. parapsilosis* foretrækkes fluconazol eller L-AmB som første behandling (B-III).

Anbefalet varighed af behandlingen for candidemia uden vedvarende fungemia eller metastatiske komplikationer er 2 uger efter dokumenteret clearance af Candida fra blodbanen, ophævelse af symptomer på candidemia, og ophør af neutropeni (A-III).

CVK fjernelse bør overvejes (B-III).

6. Farmakokinetiske forhold i relation til børn

Fluconazol: Farmakokinetikken af fluconazol varierer betydeligt med alderen. Fluconazol udskilles hurtigt hos børn (plasma halveringsti: ca. 14 timer). For at opnå sammenlignelig stofeksposering, skal den daglige fluconazol dosis fordobles fra 6 til 12 mg / kg dagligt, for børn i alle aldre incl. nyfødte ved behandling af probabel eller proven candidainfektion (27;28).

Voriconazol farmakokinetik varierer betydeligt mellem børn og voksne. Voriconazol udviser lineær elimination hos børn efter doser på 3 mg / kg og 4 mg / kg hver 12 h. Børn op til 12 år har derfor behov for højere doser af voriconazol end voksne for at opnå tilsvarende serumkoncentrationer. En dosis på 7 mg / kg hver 12 timer anbefales for at opnå plasma koncentrationer svarende til voksne, der behandles med 4 mg / kg hver 12 h. (29) Den orale bioavailability er hos børn 2-6 år 65 %, hos voksne 96 %. Det anbefales at starte voriconazol 7 mg/kg x 2 dagl (14 mg/kg/dag) og fortsætte denne dosis.

IV voriconazol anbefales ikke ved GFR under 50 ml/min, men oral voriconazol skal ikke reduceres ved nyrefunktionspåvirkning (30-32).

Ved overgang til peroral behandling er dosis 200 mg x 2 dagl uafhængig af alder (33).

Se-voriconazol bør monitoreres især efter overgang til peroral behandling

Terapeutisk niveau 1-6 mmol/l. Ved CNS aspergillose bør se-voriconazol være > 2 mmol/l

Caspofungin: En undersøgelse af caspofungin hos pædiatriske patienter viste betydning af dosering baseret på kropsoverflade snarere end vægt. Dosering ud fra vægt til børn medførte sub-optimale plasmakoncentrationer af caspofungin, mens dosering baseret på 50 mg/m² gav plasmakoncentrationer svarende til dem hos voksne, der fik en standard 50 mg caspofungin (15;34)

Micafungin er blevet undersøgt hos børn og nyfødte. Børn skal behandles med 2-4 mg / kg dagligt, mens nyfødte kan have behov for så meget som 10-12 mg / kg dagligt for at opnå terapeutiske koncentrationer (35).

Anidulafungin har blevet undersøgt hos børn 2-17 år gamle, og skal doseres på 1,5 mg / kg / dag (36)]. Data for hver af de echinocandins tyder på at der ikke er forskel i sikkerhed og virkning hos børn (2).

7. Referencer

- (1) Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008 May;121(5):e1286-e1294.
- (2) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Mar 1;48(5):503-35.
- (3) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008 Feb 1;46(3):327-60.
- (4) Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD006343.
- (5) Ascioğlu S, Rex JH, de PB, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002 Jan 1;34(1):7-14.
- (6) Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, Becker M, Klingebiel T, Groll AH, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric hematological malignancy patients. *Clinical Microbiology and Infection* yy, xxx. 1-1-2011.
- (7) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- (8) Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, 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. *Ann Intern Med* 2003 May 6;138(9):705-13.
- (9) Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004 Feb 15;103(4):1527-33.
- (10) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial

comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007 May 15;44(10):1289-97.

(11) 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 Feb 1;44(3):373-9.

(12) Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002 Mar 1;34(5):563-71.

(13) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):408-15.

(14) Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, Dupont B, Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003 May 1;36(9):1122-31.

(15) Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Mar;21(3):240-8.

(16) Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:54-61.

(17) Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):859-68.

(18) Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006 Jun 1;42(11):1584-91.

(19) Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold--aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* 2007 May 15;44(10):1298-306.

(20) Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, Sulahian A, Gluckman E, Derouin F, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 1;34(7):939-43.

(21) 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 Oct 1;37 Suppl 3:S188-S224.

(22) Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr., Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39(2):192-8.

(23) Ruhnke M, Kofla G, Otto K, Schwartz S. CNS aspergillosis: recognition, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007;21(8):659-76.

- (24) Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Reed E, Troke P, Thiel E. Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis. *Mycoses* 2007 May;50(3):196-200.
- (25) Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005 Oct 15;106(8):2641-5.
- (26) Maertens J, Raad I, Petrikkos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, 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 Dec 1;39(11):1563-71.
- (27) Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995 Jan;15(1):52-8.
- (28) Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* 1992 Jun;120(6):987-93.
- (29) Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Jun;48(6):2166-72.
- (30) von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol* 2006;6:6.
- (31) 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.
- (32) Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004 Jun;75(6):587-8.
- (33) Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Mar;53(3):935-44.
- (34) Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Dec;18(6):484-9.
- (35) Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009 May;28(5):412-5.
- (36) Benjamin DK, Jr., Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 Feb;50(2):632-8.