

Lægemiddelrekommandation for systemisk antimykotisk behandling

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med systemisk mykose Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS Fagudvalg for Systemisk Antimykotisk Behandling	
Gældende fra	Februar 2015	Version: 1.2 Dok. nr.: 140623 Offentliggjort: Februar 2015

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af Baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer, samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra Danske Regioners hjemmeside, www.regioner.dk.

Lægemidler

Til dato er der registreret omkring 30 antimykotiske lægemidler mod systemiske svampeinfektioner, fordelt i 4 hovedgrupper af lægemidler med forskelligt angrebepunkt:

J02AC triazol derivater
 J02AC01 fluconazol
 J02AC02 itraconazol
 J02AC03 voriconazol
 J02AC04 posaconazol

J02AX echinocandiner
 J02AX04 caspofungin
 J02AX05 micafungin
 J02AX06 anidulafungin

J02AA polyener
 J02AA01 amphotericin B

J02AX nucleotidanaloger
 J02AX01 flucytosin

Behandlingskemaer

Generel behandling af svampeinfektioner

(for daglig dosing af echinocandiner, se venligst separat tabel side 6)

Mistænkt eller dokumenteret gærsepsis			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Alment påvirket pt.	Præemptiv/Empirisk/ Målrettet	<u>1. valg:</u> caspofungin eller anidulafungin, iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x 1, iv	Cancidas eller Ecalta, iv AmBisome, iv
Alment upåvirket pt.	Præemptiv/Empirisk/ Målrettet	<u>1. valg:</u> fluconazol 800 mg x 1 første dag, efterfulgt af 400 mg x 1, iv/po <u>2. valg:</u> caspofungin eller anidulafungin, iv eller liposomal amphotericin B 3 mg/kg x 1, iv	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension Cancidas eller Ecalta, iv eller AmBisome, iv
Fluconazol følsom isolat	Målrettet	fluconazol 400 mg x 1, iv/po	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension

Gær infektioner i CNS			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Mistanke om eller dokumenteret kryptokok-infektion	Empirisk/målrettet	liposomal amphotericin B 3-5 mg/kg x1, iv + flucytosin 25 mg/kg x 4, iv Efter 2 uger evt. skift til fluconazol 800 mg, iv/po	AmBisome, iv Flucytosin, iv Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension.
Postoperative/traumatiske infektioner, oftest <i>Candida</i> arter	Empirisk/målrettet	liposomal amphotericin B 3-5 mg/kg x1, iv, evt + flucytosin 25 mg/kg x 4, iv Evt. efter min. 2 uger skift til målrettet terapi efter resistens, f.eks. fluconazol 800 mg, iv/po	AmBisome, iv Flucytosin, iv Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension

Gær peritonitis og abdominale infektioner			Handelsnavn
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	
I forbindelse med peritoneal dialyse eller abdominalkirurgiske komplikationer	Præemptiv/Empirisk/ Målrettet	<u>1. valg:</u> caspofungin eller anidulafungin, iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x1, iv	Cancidas eller Ecalta, iv AmBisome, iv
Fluconazol følsomt isolat	Målrettet	fluconazol 400 mg x 1, iv/po	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension

Gær svampe endocarditis			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
	Empirisk Ofte behov for kirurgisk sanering	<u>1. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x1, iv, evt + flucytosin 25 mg/kg x 4, iv <u>2. valg:</u> caspofungin iv	AmBisome, iv Flucytosin, iv Cancidas, iv

Invasiv skimmelsvamp			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Oftest <i>Aspergillus fumigatus</i>	Præemptiv/Målettet	<u>1. valg:</u> voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv første døgn, derefter 4 mg/kg x 2, efterfølgende døgn 4 mg/kg x 2, iv/po <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x 1, iv	Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension AmBisome, iv

Kronisk nekrotiserende pulmonal aspergillose og aspergillom			
Indikation (Kontekst)	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Kronisk nekrotiserende aspergillose	Præemptiv/Målerrettet	itraconazol 200 mg x 2, po eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, po eller voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv første døgn, derefter 4 mg/kg x 2, po/iv	Itraconazol "Actavis", kaspler eller Noxafil, oral suspension eller Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension
Aspergillom	Kirurgisk behandling er eneste kurative behandling	Ingen antimykotisk behandling evt. adjuverende behandling med: itraconazol 200 mg x 2, po eller voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv første døgn, derefter 4 mg/kg x 2, po/iv	Itraconazol "Actavis", kaspler eller Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension

Allergisk Aspergillose			
Indikation (Kontekst)	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Allergisk bronkopulmonal aspergillose	Steroid behandling afgørende. <i>Aspergillus</i> infektionen er her ikke invasiv.	Steroid behandling, suppleret med: itraconazol 200 mg x 2, po eller voriconazol 200 mg x 2, po eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, po	Itraconazol "Actavis", kaspler eller Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension eller Noxafil, oral suspension

	1. dosis	Efterfølgende døgn dosis	Efterfølgende dosis hvis patienten vejer mere end 80 kg
Caspofungin	70 mg x 1	50 mg x 1	70 mg x 1
Anidulafungin	200 mg x 1	100 mg x 1	100 mg x 1
Micafungin*	100 mg x 1	100 mg x 1	100 mg x 1

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

Immunsupprimerede hæmatologiske patienter

Indikation (Kontekst)	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
AML induktionsbehandling AML relapsbehandling MDS induktionsbehandling	profylakse	fluconazol 400 mg x 1, po vælges ved lav <i>Aspergillus</i> forekomst ellers posaconazol 200 mg x 3, po	Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension Noxafil, oral suspension
Allogen SCT	profylakse	1.valg: fluconazol 400 mg x 1, po 2.valg: posaconazol suspension 200 mg x 3 eller tablet 300 mg x 1, po, eller voriconazol 200 mg x 2, po	1.valg: Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension 2.valg: Noxafil oral suspension eller tabletter eller Vfend, tabletter
HDT med autolog stamcellestøtte + ALL induktionsbehandling	profylakse	1.valg: fluconazol*) 400 mg x 1, po 2.valg: posaconazol suspension 200 mg x 3 eller tablet 300 mg x 1, po, eller voriconazol 200 mg x 2, po	1.valg: Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension 2.valg: Noxafil oral suspension eller tabletter eller Vfend, tabletter
Allogen SCT v. GVHD m. glucocorticoid behandling (svarende til min. 1 mg/kg)	profylakse	1.valg: posaconazol suspension 200 mg x 3, eller tablet 300 mg x 1, po, 2.valg: Voriconazol 200 mg x 2, po	1.valg: Noxafil, oral suspension eller tabletter 2.valg: Vfend, tabletter
Neutropen feber	Empirisk	<u>1. valg:</u> caspofungin, iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x 1, iv	Cancidas, iv AmBisome, iv

*)Kan fravælges ved lav *Candida* forekomst

Ved behandling af dokumenteret systemisk svampeinfektion henvises til skemaet vedr. "Generel behandling af svampeinfektioner".

Kritisk syge, herunder patienter indlagt på intensiv terapiafdeling

Indikation (Kontekst)	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
1) Mistænkt eller dokumenteret gastrointestinal lækage 2) Pancreatitis med inficerede pseudocyster eller nekroser 3) Andre højrisiko tilstande (flere risikofaktorer) iht. scoringssystemer	Profylakse (gærsvampe)	fluconazol 400 mg x 1, po/iv	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension
Massiv kolonisering eller CI > 0,4 Positiv biomarkør	Præemptiv (gærsvampe)	fluconazol 800 mg x 1, po/iv første døgn, derefter 400 mg x 1, po/iv eller echinocandin iv, -evt. vejledt af koloniseringsfund	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension Cancidas eller Ecalta, iv
Non-neutropene patienter, afhængig af koloniseringsfund samt tidligere profylakse.	Empirisk (gærsvampe)	fluconazol 800 mg x 1, po/iv første døgn, derefter 400 mg x 1, po/iv eller echinocandin, iv -ved sepsis vælges et echinocandin	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension eller Cancidas eller Ecalta, iv
Neutropene patienter	Empirisk (gærsvampe)	<u>1. valg:</u> caspofungin, iv eller anidulafungin, iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x 1, iv	Cancidas, iv eller Ecalta i.v AmBisome, iv
Skimmelsvampe	Præemptiv/Mårettet	<u>1. valg:</u> voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv, første døgn, derefter 4 mg/kg x 2, po/iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B 3 mg/kg x 1, iv	Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension AmBisome, iv
Gærsepsis	Mårettet	echinocandin i 3 døgn, herefter deeskalering til fluconazol hvis muligt	Cancidas eller Ecalta, iv Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension

Ved behandling af dokumenteret systemisk svampeinfektion henvises til skemaet vedr. "Generel behandling af svampeinfektioner".

Organtransplanterede patienter

Lungetransplantation			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Gærsvampe	Præemptiv	anidulafungin eller caspofungin, iv	Ecalta eller Cancidas, iv
Fluconazol følsomt isolat	Måltrettet	fluconazol 400 mg x 1, po/iv	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension
Skimmelsvampe	Profylakse Gives til højrisiko patienter i 3 måneder efter transplantation	posaconazol 200 mg x 2, po	Noxafil, oral suspension
Superficiel skimmelsvampe infektion	Præemptiv	<u>1. valg:</u> voriconazol 400 mg x 2, første døgn, herefter 200 mg x 2, po, eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, po i kombination med liposomal amphotericin B 25 mg x 2, inhalation dagligt <u>2. valg:</u> caspofungin, iv	Vfend, iv Vfend tabletter Vfend, pulver til oral suspension eller Noxafil, oral suspension AmBisome, iv Cancidas, iv
Invasiv skimmelsvamp i lungerne	Præemptiv Ved behandlingsresistent infektion kan kombinationsbehandling forsøges	<u>1. valg:</u> voriconazol 6 mg/kg x 2, po/iv, første døgn, derefter 4 mg/kg x 2, po/iv eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, po <u>2. valg:</u> caspofungin, iv	Vfend, iv Vfend tabl. Vfend, pulver til oral suspension. eller Noxafil, oral susp. Cancidas, iv

Hjertetransplantation			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Gærsvampe	Præemptiv	anidulafungin eller caspofungin, iv	Ecalta eller Cancidas, iv
Fluconazol følsomt isolat	Målrettet	fluconazol 400 mg x 1, po/iv	Fluconazol "Fresenius Kabi" iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension
Skimmelsvampe	Præemptiv Ved behandlingsresistent infektion kan kombinationsbehandling forsøges	<u>1. valg:</u> voriconazol 400 mg x 2, po/iv første døgn, derefter 200 mg x 2, po/iv eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, po <u>2. valg:</u> Caspofungin, iv	Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension eller Noxafil, oral suspension Cancidas, iv

Nyretransplantation			
Indikation (Kontekst)	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Gærsvampe	Præemptiv	anidulafungin eller caspofungin, iv	Ecalta eller Cancidas, iv
Fluconazol følsomt isolat	Målrettet	fluconazol 400 mg x 1, po/iv	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv fluconazol kapsler Diflucan, pulver til oral suspension
Skimmelsvampe oftest pulmonal manifestation	Præemptiv	<u>1. valg:</u> voriconazol 400 mg x 2, po/iv første døgn, derefter 200 mg x 2, po/iv eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser po <u>2. valg:</u> caspofungin, iv	Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension. eller Noxafil, oral suspension Cancidas, iv

Levertransplantation			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg(præparat, dgl. dosis, adm. vej)	Handelsnavn
Gærsvampe	Præemptiv	anidulafungin eller micafungin, iv	Ecalta eller Mycamine, iv
Fluconazol følsomt isolat	Målrettet	fluconazol 400 mg x1, po/iv	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension
Kryptokok-infektion	Målrettet	liposomal amphotericin B 3 mg/kg i kombination med flucytosin 25 mg/kg x 4	AmBisome, iv Flucytosin, iv
Skimmelsvampe, oftest pulmonal manifestation	Profylakse Gives til højrisiko patienter	posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser, po	Noxafil, oral suspension
Skimmelsvampe oftest pulmonal manifestation	Præemptiv	<u>1. valg:</u> voriconazol 400 mg x 2, po/iv første døgn, derefter 200 mg x 2, po/iv eller posaconazol 800 mg fordelt på 2-4 doser po	Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension. eller Noxafil, oral suspension

Ved behandling af dokumenteret systemisk svampeinfektion henvises til skemaet vedr. "Generel behandling af svampeinfektioner".

Børn

Der er ikke godkendt lægemidler til behandling af børn. Praksis på området fremgår af tabellen.

(se dosis og andre begrænsninger i forhold til alder, vægt eller overflade i tabellen på sidste side)

Neonatale			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis (medmindre andet er angivet), adm. vej)	Handelsnavn
< 1 kg og/eller < 27. gestationsuge og med behov for intravenøs terapi og invasive procedure	Gærsepsis profylakse, hvis candidæmi incidens tilskriver dette	1. valg: fluconazol 3 mg/kg x 2, po/iv, ugentligt 2. valg: liposomal amphotericin B 2,5 mg/kg x 2, iv ugentligt	Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension AmBisome, iv
Gærsepsis	Målrettet	liposomal amphotericin B 3-5 mg/kg x 1, iv	AmBisome, iv

Skemaet fortsættes på næste side

Der er ikke godkendt lægemidler til behandling af børn. Praksis på området fremgår af tabellen.

(se dosis og andre begrænsninger i forhold til alder, vægt eller overflade i tabellen på sidste side)

Børn < 15 år med en række sygdomme (AML, ALL i dexamethazon, ALL-HR, Recidiv ALL, AML, NHL, B-ALL, B-NHL (gr 2,3,4), LCAL, Neuroblastom st M, Svær aplastisk anæmi, allogen stamcelle-transplantation, Non-B-NHL i dexamethazon, forventet neutropeni > 2 uger)			
Indikation	Behandlingsstrategi	Valg (præparat, dgl. dosis adm. vej)	Handelsnavn
Systemisk gær- og aspergillusinfektion	Profylakse Gives under hele behandlingen til 4 uger efter marvregeneration efter sidste behandling	<u>1. valg:</u> posaconazol, po <u>2. valg:</u> voriconazol, po/iv <u>Alternativ valg:</u> lipid-amphotericin B x 2, ugentligt (under ALL behandlinger, hvor barnet behandles med ugentlig vincristin)	Noxafil, oral suspension Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension Vfend, iv AmBisome, iv
Neutropeni er Leukocytter $\leq 0,5 \times 10^6/\text{ml}$, og febrilia i > 4 dage på bredspektret antibiotika (som fortsættes)	Empirisk ved neutropen febrilia	Hvis ingen forudgående profylakse <u>1. valg:</u> caspofungin x 1, iv <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B x 1, iv eller voriconazol x 2, iv/po - Hvis profylakse med et azol vælges lipid-amphotericin B - Hvis profylakse med lipid-amphotericin B, vælges dgl. behandling med samme	Candidas, iv AmBisome, iv eller Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension

Skemaet fortsættes på næste side

Der er ikke godkendt lægemidler til behandling af børn. Praksis på området fremgår af tabellen.

(se dosis og andre begrænsninger i forhold til alder, vægt eller overflade i tabellen på sidste side)

Gærsvampe infektion	Præemptiv/Måltrettet	<u>1. valg:</u> caspofungin x 1, iv <u>2. valg:</u> lipid-amphotericin B <u>3. valg:</u> fluconazol x 2, po/iv	Cancidas, iv AmBisome, iv Fluconazol "Fresenius Kabi", iv Fluconazol, kapsler Diflucan, pulver til oral suspension
Skimmelsvampe infektion	Præemptiv/Måltrettet	<u>1. valg:</u> voriconazol <u>2. valg:</u> liposomal amphotericin B	Vfend, iv Vfend, tabletter Vfend, pulver til oral suspension AmBisome, iv

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

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

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	November 2013	Offentliggørelse
1.1	Oktober 2013	Børneskema (voriconazol dosis ændret)
1.2	Feb 2015	Opdateret jf. behandlingsvejledning version 1.3

Historisk