

# Invasive Svampeinfektioner på Intensiv

## National behandlingsvejledning 2025

**Arbejdsgruppen består af medlemmer af følgende tre specialeselskaber:**

*DASAIM:* Maibritt Provstgaard Klitholm, Hans Fjeldsøe-Nielsen, Pawel Stefan Berezowicz, Kasper Vamdrup-Andersen (tovholder).

*DSKM:* Lise Kristensen, Karen MT Astvad.

*DSI:* Karen Rokkedal Lausch, Jannik Helweg-Larsen.

Kommentarer sendes til tovholderen på [kasper.andersen@rsyd.dk](mailto:kasper.andersen@rsyd.dk).

---

## Indholdsfortegnelse

Nøglepunkter .....	1
Baggrund .....	2
Mikrobiologiske undersøgelser .....	2
Histopatologiske undersøgelser .....	6
Billeddiagnostiske undersøgelser .....	6
Andre undersøgelser .....	7
Farmakologiske principper.....	7
Behandlingsprincipper.....	11
Behandling af invasiv <i>Candida</i> -infektion .....	11
Behandling af Invasiv <i>Aspergillus</i> -infektion .....	14
Referencer .....	18
Appendiks .....	27

---

## Nøglepunkter

Nedenstående nøglepunkter opsummerer centrale anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af invasive svampeinfektioner på intensiv. Afsnittet skal anvendes som et praktisk overblik og bør læses i sammenhæng med de efterfølgende kapitler.

<b>Baggrund</b>	
1.	Invasive svampeinfektioner defineres som svampeinfektioner i blodbanen eller i væv, der normalt er sterile.
2.	Invasive svampeinfektioner forårsages primært af gær- og skimmelsvampe, hvoraf de klinisk mest relevante arter er henholdsvis <i>Candida</i> og <i>Aspergillus</i> .
3.	<i>Candida</i> -arter er den hyppigste årsag til invasive svampeinfektioner hos intensivpatienter.
4.	<i>Candida</i> -arter udgør en del af normalfloraen, men kan ved barrierebrist medføre invasive infektioner i blod eller dybere væv.
5.	<i>Candida</i> -arter kan ofte påvises i luftvejene hos kritisk syge, uden det har klinisk relevans. Egentlig <i>Candida</i> -pneumoni er meget sjælden.
6.	<i>Aspergillus</i> -infektion er sjældne hos immunkompetente patienter, men forekommer hos immunkompromitterede kritisk syge og hos patienter med svært lungesvigt, f.eks. pga. COVID eller influenza.
7.	<i>Aspergillus</i> -arter giver typisk anledning til infektioner i luftvejene, f.eks. bihulerne og lungerne.
<b>Diagnostik</b>	
1.	Det kan være vanskeligt at skelne kolonisering fra infektion.
2.	Udfør diagnostiske prøver FØR der iværksættes antimykotisk behandling, og informer laboratoriet om mistanken om systemisk svampeinfektion for at optimere analyserne. Søg rådgivning i tvivlstilfælde.
3.	Udbed speciesbestemmelse ved relevante isolater.
4.	Mikroskopi og dyrkning er stadig hjørnestenen i diagnostikken. Dyrkning er nødvendig for fuld resistensbestemmelse.
5.	Rekvirer resistensbestemmelse ved invasive infektioner, behandlingssvigt og hos patienter med forudgående svampebehandling i mere end tre uger.
6.	Biomarkører som <i>Candida</i> mannan-antigen og <i>Aspergillus</i> galactomannan-antigen kan støtte diagnostikken, men bør tolkes i henhold til den kliniske kontekst.
7.	Ved candidæmi kan det være relevant at supplere diagnostikken med f.eks. oftalmologisk undersøgelse og ekkokardiografi.
8.	Ved pulmonal aspergillose bør der foretages HRCT. Bronkoskopi kan være nødvendig for at diagnosticere akut trakeobronkitis.
<b>Behandling</b>	
1.	Tidlig diagnostik og behandling er afgørende for prognosen, da mortaliteten stiger markant ved forsinket behandling.
2.	Påbegynd behandling ud fra samlet vurdering af patientens a priori risiko for invasiv svampeinfektion, kliniske fund og mikrobiologiske fund.
3.	Systemiske antimykotika opdeles i fire hovedgrupper: polyener, azoler, echinocandiner og nukleotid-analoger. Lægemidlerne kan have alvorlige bivirkninger og har potentiale for alvorlige lægemiddelinteraktioner.
4.	Therapeutic drug monitoring (TDM) kan med fordel anvendes ved alle former for bredspektret azol-behandling og bør ikke undlades ved behandling med voriconazol eller peroral isavuconazol, posaconazol og itraconazol. TDM anbefales desuden ved behandling med nukleotid-analogen flucytosin.
5.	Profylaktisk behandling med fluconazol har til formål at reducere risikoen for invasiv candidiasis ved f.eks. gentagen gastrointestinal perforation eller anastomoselækage.
6.	Førstevalget til behandling af candidæmi er et echinocandin. Som led i behandlingen bør intravaskulære katetre fjernes eller skiftes.
7.	Førstevalget til behandling af pulmonal aspergillose er voriconazol eller isavuconazol.

---

## Baggrund

Invasive svampeinfektioner defineres som svampeinfektioner i væv, der normalt er sterile. De forårsages primært af gær- og skimmelsvampe, hvoraf de klinisk mest relevante arter er *Candida* og *Aspergillus*. *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, Mucorales-arter og andre mere sjældne gær- og skimmelsvampearter kan også medføre invasive infektioner, men er ikke omfattet af denne guideline.

### Gærsvampe

*Candida*-arter er den hyppigste årsag til invasive svampeinfektioner hos intensivpatienter (1). *Candida* udgør en del af normalfloraen på huden, slimhinderne og i mavetarmkanalen. Koloniseringen kan give anledning til overfladiske slimhindeinfektioner og kan ved barrierebrist, f.eks. ved læsioner i tarmslimhinden, medføre invasive infektioner i blodbanen og dybere væv. Fremmedlegemer, især intravaskulære katetre, er ligeledes en risikofaktor for udvikling af invasive infektioner, da de bryder kroppens naturlige barrierer, øger koloniseringsgraden og kan danne sæde for biofilm (2,3). *Candida*-arter påvises ofte i luftvejene hos kritisk syge som følge af kolonisering fra mundfloraen, men egentlig *Candida*-pneumoni er yderst sjældent (4).

*C. auris* (*Candidozyma auris*) er en nyere art, der spreder sig globalt, herunder også i Sydeuropa. Den er ofte multiresistent og er associeret til hospitalserhvervede infektioner med større hospitalsudbrud og høj dødelighed (5). Påviste tilfælde skal derfor isoleres for at undgå hospitalsudbrud. I Danmark er der rapporteret enkeltstående tilfælde (6,7).

En del *Candida*-arter er de senere år blevet taksonomisk reklassificeret og omdøbt til nye slægter og arter. Eksempelvis betegnes *Candida glabrata* nu *Nakaseomyces glabratus* og *Candida krusei* betegnes nu *Pichia kudriavzevii* (8). Anvender man de nye betegnelser, skyldes nu kun omkring halvdelen af candidæmier efter korrekt taksonomi *Candida*-arter. Vi anvender i denne guideline dog fortsat den gamle klassifikation, da de gamle navne er mere genkendelige og da de tidligere *Candida*-arter, modsat andre gærsvampe, ofte er følsomme overfor echinocandiner. De nye navne er angivet i parentes, hvor det er relevant.

### Skimmelsvampe

Skimmelsvampe findes vidt udbredt i miljøet. Vi inhalerer dagligt 10-100 sporer per kubikmeter luft, hvorfor skimmelsvampe primært medfører infektioner i luftvejene, f.eks. i bihuler og lunger. Immunsuppression er en afgørende disponerende faktor for invasiv infektion og *Aspergillus*-infektioner er sjældne hos immunkompetente kritisk syge. De forekommer dog hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med svært lungesvigt eller længerevarende behandling med glukokortikoider, ligesom de er specifikt associeret til virale luftvejsinfektioner med COVID19 eller influenza, hvor prævalensen er 5-30% (9-12).

Azol-resistens hos *Aspergillus fumigatus*, den klinisk mest betydende skimmelsvamp, er tiltagende. Dette skyldes bl.a. såkaldt "miljøresistens" associeret til forbruget af azol-pesticider i landbruget. Den seneste danske opgørelse påviste en resistensrate på 6%, heraf halvdelen betinget af miljøresistens (13).

Artsidentifikation er vanskeligere for skimmelsvampe end for gærsvampe. Dertil kommer, at det er vanskeligt at sondre mellem kolonisering og infektion, særligt hvis der kun påvises skimmelsvamp i trachealsekret og ikke i dybere prøver som f.eks. BAL-væske (14).

## Mikrobiologiske undersøgelser

Mikrobiologisk diagnostik af invasive svampeinfektioner omfatter mikroskopi, dyrkning, resistensbestemmelse, antigen- og antistofbestemmelse og PCR. Resistensbestemmelse bør altid foretages ved invasive

---

infektioner. En samlet oversigt over de relevante diagnostiske metoder til påvisning af gær- og skimmel-svampe fremgår af appendiks 1 og appendiks 2.

### **Mikroskopi og dyrkning**

Mikroskopi og dyrkning er stadig hjørnestenen i svampediagnostik, og dyrkning er nødvendig for fuld resistensbestemmelse. Man bør sikre relevante prøver i tilstrækkelig mængde inden man iværksætter antimykotisk behandling, da sensitiviteten ellers reduceres. Sensitiviteten af bloddyrkning er lav, særligt ved dyb abdominal candidiasis, hvorfor fokusopsporing med billeddiagnostik og prøvetagning fra påviste ansamlinger er vigtige supplerende undersøgelser.

Hvis man mistænker en invasiv svampeinfektion, bør man informere laboratoriet om mistanken, da der i så fald kan anvendes specifikke svampemedier og specialundersøgelser, hvilket øget undersøgelsesnes hastighed og sensitivitet betydeligt (15–17).

### **Resistensbestemmelse**

Man bør foretage resistensbestemmelse for svampesfund associeret til invasive infektioner. Der bør endvidere udføres resistensbestemmelse ved slimhindeinfektioner hos patienter med tidligere behandlingssvigt på antimykotisk behandling, patienter med recidiverende infektioner samt ved mere kroniske, ikke-invasive skimmelsvampeinfektioner, hvor langvarig behandling skønnes nødvendig – eksempelvis ved aspergillom, *Aspergillus*-bronkitis og allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) (18).

### **(1,3)-β-D-glucan (BDG)**

(1,3)-β-D-glucan er et polysaccharid-komponent, der indgår i cellevæggen i mange patogene svampe, og som ved invasiv sygdom kan måles i EDTA-blod. Aktuelt findes testen kun på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling på OUH (Wako, Fujifilm). Testen kan påvise flere arter, inkl. *Candida*, *Aspergillus* og *Pneumocystis jirovecii*, hvorimod Mucorales og *Cryptococcus* som udgangspunkt ikke detekteres.

Sensitivitet og specificitet for påvisning af invasiv candidiasis afhænger af patientpopulationen, teststrategi og -timing, assay, cut off og formodet agens (19–21). Falsk positive prøvesvar kan bl.a. ses ved dialyse, immunoglobulin-behandling, transfusionsbehandling, bredspektret antibiotikabehandling, brug af gaze i feltet under kirurgiske procedurer og ved abdominalkirurgi (22,23).

Pga. manglende agensspecificitet og de ofte lave positive prædiktive værdier bør testen generelt ikke stå alene, og enkeltstående positive prøver bør ikke udløse antimykotisk behandling hos patienter, der ikke er i høj risiko for invasiv svampeinfektion (19,24). To randomiserede kliniske forsøg har vist, at BDG med eller uden *Candida* mannan-antigen kan anvendes til at stoppe empirisk svampebehandling, uden at mortaliteten øges (25,26).0

### ***Candida* mannan-antigen**

*Candida* mannan er et polysaccharid-komponent i cellevæggen hos *Candida*-arter. Påvisning af *Candida* mannan-antigen (og *Candida* mannan-antistof) i blodet kan anvendes som biomarkører for invasiv candidiasis (23,27,28). Sensitiviteten og specificiteten for invasiv candidiasis er i nyere studier på intensivpatienter hhv. ca. 40% og ca. 67-96%, men der er beskrevet højere sensitivitet ved kombineret antigen- og antistof-testning (27,29). Den positive prædiktive værdi er meget variabel, men ca. 64% i et dansk studie, mens den negative prædiktive værdi er ca. 90% (29–31). Ved negative bloddyrknings og negativ *Candida* mannan-antigen er sandsynligheden for invasiv candidiasis lav (30).

---

Antigen-niveauet falder lejlighedsvist langsomt selv ved relevant behandlet candidæmi og er derfor ikke i sig selv et udtryk for manglende behandlingseffekt (32).

Hos non-neutropene intensivpatienter er *Candida*-kolonisering og deraf forhøjede antistofniveauer hyppige fund og bør ikke alene føre til behandling (29).

### **Candida-PCR**

PCR-baserede metoder kan anvendes til påvisning af *Candida*-infektion i sterile væsker. Afhængigt af metode og assay varierer testens sensitivitet og specificitet og hvilke arter, der potentielt kan påvises (23). SSI er ved at indføre en PCR, der kan detektere *C. albicans/dubliniensis/glabrata/krusei/parapsilosis/tropicalis* på blod og væv, men der er på nuværende tidspunkt ikke klare guidelinebefalinger for anvendelse af PCR-analyser til identifikation af *Candida*-arter fra sterile væsker (17,33,34). PCR-analyser kan være nyttige ved behov for hurtig identifikation af potentielt problematiske arter, f.eks. *C. auris* (17).

T2Candida er en kommerciel platform til PCR-analyse på EDTA-blod. Metoden har været anvendt i Danmark, men er i skrivende stund ikke længere tilgængelig. Testen kan påvise ni *Candida*-arter, herunder nogle af de hyppigste, som tilsammen udgør over 92% af alle candidæmier i Danmark (30).

### **Koloniseringsindeks**

Ved rutinemæssige overvågningsdyrkninger fra forskellige kropsområder defineres *Candida*-koloniseringsindeks (CI) som forholdet mellem antallet af usterile lokaliteter med påvist *Candida* og det samlede antal undersøgte lokaliteter. Et højt CI korrelerer til længere indlæggelsestid, brug af bredspektret antibiotika og forekomst af invasiv svampeinfektion (35,36).

I klinisk praksis er metoden vanskelig at anvende, og den prædiktive værdi afhænger af patientpopulationen, herunder prævalensen af invasiv candidiasis (23). Da metoden ikke er tilstrækkeligt prospektivt valideret, anbefales den ikke anvendt.

### ***Aspergillus galactomannan*-antigen**

Galactomannan er en gruppe polysaccharider i cellevæggen hos *Aspergillus*-arter og kan påvises i blod og andre sterile prøver. Påvisning af *Aspergillus galactomannan*-antigen i blod anbefales som screeningsundersøgelse hos neutropene patienter i risiko for invasiv aspergillose (37,38). Testens sensitivitet reduceres dog markant hos patienter, der allerede modtager profylaktisk antimykotisk behandling (39,40). I starten af dette årtusinde påvistes falsk positive resultater betinget af galactomannan-indhold i tazobactam, men dette synes ikke længere at være et problem (41–43). Krydsreaktion kan forekomme hos spædbørn koloniseret med *Bifidobacterium*-bakterier (44). Visse andre svampe, blandt andet *Penicillium*, *Fusarium* og de endemiske dimorfe svampe indeholder også galactomannan i deres cellevæg og kan derfor også give anledning til positiv galactomannan-test (45,46).

Galactomannan-antigen måles ved en semikvantitativ ELISA-test, hvor en indekssværdi  $\geq 0,5$  i blodet anses som værende positiv. Da *Aspergillus* er udbredt i miljøet, kan der forekomme kontamination, og et positivt fund bør derfor altid verificeres med en ny prøve. Ved indekssværdier  $< 0,5$  bør testen gentages, hvis der fortsat er klinisk mistanke om *Aspergillus*-infektion.

Galactomannan-antigen i BAL-væske har væsentligt højere sensitivitet end i blod, især hos non-neutropene patienter og hos patienter, der allerede er i antimykotisk behandling (47–49). Tolkningen kompliceres af risiko for tilblanding af flora fra de øvre luftveje, hvorfor grænseværdierne for positiv og negativ test er

---

anderledes end i blodet. Generelt kan invasiv aspergillose med stor sandsynlighed udelukkes ved BAL-indeksværdi < 0,5, mens værdier  $\geq 3$  med stor sandsynlighed indikerer invasiv sygdom (49). Ved intermediære værdier afhænger den prædiktive værdi af patientens underliggende sygdom og indekssværdiens størrelse.

Fortolkningen af galactomannan-antigen i BAL-væske varierer mellem laboratorier, bl.a. fordi der ikke findes en entydig grænse for at skelne fravær af infektion fra invasiv pulmonal aspergillose. Variationerne afspejler usikkerhederne i testens diagnostiske præcision, og resultater bør derfor altid vurderes sammen med kliniske og radiologiske fund samt patientens a priori-risikoen for invasiv aspergillose (49–52).

### **Aspergillus-PCR**

*Aspergillus*-PCR på BAL-væske, inkl. påvisning af miljøresistens, er en sensitiv metode til diagnostik af *Aspergillus*-infektion (53,54). Prøven er bedst valideret til brug på BAL-væske, men kan også udføres i andre sterile prøve kategorier som f.eks. biopsier (53–55).

Ved påvisning af *A. fumigatus* suppleres med PCR for TR<sub>34</sub>/L98H-mutation, der medfører pan-azol-resistens, og TR<sub>46</sub>/Y121F/T289A-mutation, der medfører højresistens for voriconazol og isavuconazol samt varierende resistensmønster for itraconazol og posaconazol (56). Disse mutationer opstår i miljøet og kan derfor lejlighedsvis medføre azol-resistente infektioner hos patienter, der ellers ikke har været eksponeret for azoler.

*Aspergillus*-PCR giver mulighed for at påvise disse specifikke resistensmekanismer uden et positivt dyrkningsfund, men fravær af de to resistensmarkører udelukker ikke resistens, da andre mekanismer også kan forårsage resistens – bl.a. langvarig azol-behandling. Dertil kommer, at resistensdelen af PCR-testen er mindre sensitiv end selve påvisningsdelen (53,56).

### **Aspergillus-antistofundersøgelse**

*Aspergillus*-antistofundersøgelse kan anvendes som diagnostisk hjælpemiddel hos non-neutropene patienter mistænkt for kronisk *Aspergillus*-infektion (57). Undersøgelsen har ingen plads i udredningen af akut *Aspergillus*-infektion.

### **Cryptokok-antigenpåvisning**

Påvisning af *Cryptokok*-antigen i spinalvæske eller blod er en følsom test for *Cryptokok*-infektion. Undersøgelsen kan enkelte steder udføres som en hurtigtest med positivt eller negativt svar. Efterfølgende titerbestemmelse ved latex-agglutination kan give yderligere information om infektionens sværhedsgrad. Antigen-test og titer-måling forbliver positive i lang tid trods relevant og effektiv behandling (58).

Der findes kommercielle PCR-kits til detektion af *Cryptokok*-antigener, men disse kits kan på nuværende tidspunkt ikke stå alene (58).

### **Andre PCR-analyser for svampe**

Det er muligt på SSI, og visse andre klinisk mikrobiologiske afdelinger, at udføre specifikke PCR-analyser for *Aspergillus*, Mucorales, *Fusarium* og *Candida* på vævsbiopsier og lignende prøver og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling på AUH udfører multiplex-PCR på bl.a. BAL-væsker og biopsier, som omfatter både panfungal påvisning og specifik detektion af udvalgte svampe, herunder *Aspergillus*, Mucorales, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* og *Candida*.

Ydermere udbyder flere klinisk mikrobiologiske afdelinger sekventeringsmetoder, der identificerer svampe ud fra deres ribosomale RNA-gener. På SSI kan den brede bakterielle og eukaryote molekylærbiologiske

---

undersøgelse "mikrobiom" udføres, ved hvilken der samtidigt undersøges for tilstedeværelsen af DNA fra bakterier (16S), svampe (18S) og parasitter (18S) ved universal PCR, efterfulgt af sekventering ved Next Generation Sequencing-teknologi.

Ved fortolkning af PCR-resultater, især mikrobiomanalyser, som principielt kan påvise alt mikrobielt DNA, skal resultaterne altid vurderes i lyset af den kliniske kontekst og prøvematerialets karakter. Dette er vigtigt for at undgå, at fund af kontaminanter fra normalfloraen fører til unødvendig behandling eller forsinker relevant udredning

Molekylærbiologiske analysemetoder er i hastig udvikling, og nye diagnostiske tests implementeres løbende. Det anbefales at kontakte det lokale klinisk mikrobiologiske laboratorium eller Statens Serum Institut for opdateret information.

## Histopatologiske undersøgelser

Histopatologisk undersøgelse af væv udtaget ved biopsi eller af væske udtaget ved f.eks. BAL eller lumbalpunktur kan ved anvendelse af specialfarvninger for svampe (f.eks. PAS-farvning og sølvfarvning) bidrage til at karakterisere svampeinfektionen ved at påvise morfologien af svampeelementerne (16). I visse tilfælde kan *in situ*-hybridisering muliggøre identifikation på genus- eller endda species-niveau (59).

Hvis der ved histopatologisk undersøgelse påvises en invasiv svampeinfektion, er der mulighed for deparaffineret af vævet med efterfølgende specifikke PCR-undersøgelser på oprenset svampe-DNA mhp. slægts- og species-identifikation, hvis der ikke foreligger andre kliniske prøver (16,60). Dog skal man være opmærksom på, at paraffin ikke er sterilt og at der derfor er risiko for kontamination.

## Billeddiagnostiske undersøgelser

Ved invasiv candidiasis kan der være indikation for billeddiagnostisk udredning af komplikationer og fokale manifestationer, men udredningen bør altid tilpasses patientens kliniske situation. Ultralyd og CT kan identificere eller afkræfte abscesser ved mistanke om dyb invasiv candidiasis, men er ikke specifikke for svampeinfektion. Ved mistanke om CNS-infektion foretrækkes MR-scanning, som formentlig også er mere sensitiv ved vurdering af leverinvolvering ved kronisk dissemineret candidiasis (17).

Ved mistanke om eller verificeret pulmonal aspergillose bør der foretages HRCT. Hos neutropene patienter vokser *Aspergillus* karinvasivt, hvilket kan medføre infarkt, nekrose og blødning i lungerne. Dette resulterer ofte i et "halo sign" i sygdommens tidlige stadier og et "air crescent sign" i de senere stadier (61,62). Der findes dog ingen radiologiske fund, som er specifikke for sygdommen. Hos non-neutropene patienter er CT-forandringer ofte mere uspecifikke.

Svær influenza og COVID-19 er associeret med øget risiko for invasiv aspergillose, som ofte præsenterer sig som akut trakeobronkitis. Tilstanden er vanskelig at diagnosticere billeddiagnostisk, da hovedfundene er trakeal- og bronkial fortykkelse, hvorfor bronkoskopi er nødvendig for visualisering. Radiologiske forandringer ved COVID-19-associeret pulmonal aspergillose (CAPA) er typisk uspecifikke, da forandringerne ved COVID-19 og CAPA kan være overlappende og derfor skal fortolkes med forsigtighed. Multiple lungenoduli eller lungekaviteringer ses sjældent ved COVID-19 uden superinfektion og bør derfor øge mistanken om CAPA (63,64).

Ved mistanke om CNS-sygdom suppleres med MR-C. Hvis denne er suggestiv for CNS-aspergillose suppleres med lumbalpunktur mhp. dyrkning af CSV og måling af *Aspergillus* galactomannan. Man bør i den

---

forbindelse konferere patienten med den nærmeste infektionsmedicinske- og klinisk mikrobiologiske afdeling for at sikre, at man indhenter de relevante differentialdiagnostiske undersøgelser. Efter aftale med den lokale mikrobiologiske afdeling kan der evt. suppleres med *Aspergillus*-PCR. Hvis scanningen viser tegn til absces kontaktes den nærmeste neurokirurgiske afdeling mhp. biopsi og den nærmeste infektionsmedicinske afdeling mhp. assistance til differentialdiagnostik (65).

## Andre undersøgelser

Tidligere guidelines har anbefalet rutinemæssig oftalmoskopi til alle patienter med candidæmi for at identificere okulær involvering. Denne praksis er imidlertid blevet udfordret, bl.a. af American Academy of Ophthalmology, som fremhæver manglende evidens for forbedret prognose ved rutinescreening samt risiko for overbehandling på baggrund af uspecifikke fund (66). De nyeste internationale guidelines fra f.eks. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) anbefaler derfor en mere selektiv tilgang til oftalmoskopi (17). Udvalgte indikationer for øjenlægevurdering ved invasiv candidiasis fremgår af tabel 1.

<b>Tabel 1: Anbefalinger til kriterier for øjenlægevurdering ved invasiv candidiasis</b>
Persisterende candidæmi
Immunsuppression
Subjektive eller objektive øjensymptomer
Nonverbale patienter med manglende evne til at rapportere øjensymptomer

Hos intensivpatienter, hvor sedation og delir kan vanskeliggøre både symptomvurdering og symptomrapportering, bør behovet for oftalmoskopi vurderes individuelt i samråd med en øjenlæge. Det skal nævnes, at der pågår en dansk evaluering af indikationerne for øjenlægevurdering ved candidæmi.

Tilsvarende har tidligere guidelines anbefalet rutinemæssig ekkokardiografi til alle patienter med candidæmi mhp. at identificere *Candida*-endokardit, mens nyere guidelines anbefaler en mere selektiv tilgang (17). Et forslag til indikationer for ekkokardiografisk vurdering ved invasiv candidiasis fremgår af tabel 2.

<b>Tabel 2: Anbefalinger til kriterier for ekkokardiografisk vurdering ved invasiv candidiasis</b>
Persisterende candidæmi
Kliniske tegn på endokardit (f.eks. hud- og negleforandringer eller en nyopdaget mislyd)
Kendt hjerteklapssygdom
Implanterede intrakardielle devices

## Farmakologiske principper

Systemiske antimykotika inddeles i fire hovedgrupper: Polyener, azoler, echinocandiner og nukleotid-analoger. Lægemidlerne adskiller sig i virkningsmekanisme og mikrobiologisk virkningsspektrum, men deler visse problemstillinger, herunder bl.a. risiko for alvorlige bivirkninger og lægemiddelinteraktioner. Tabel 3 giver et overblik over de hyppigst anvendte præparater med deres generiske navne samt de vigtigste bivirkninger for hver stofgruppe. Der kan dog være betydelige forskelle mellem de enkelte præparater.

Blandt de vigtigste bivirkninger til systemiske antimykotika er nefro- og hepatotoksicitet. I praksis opstår nyre- og leverskade dog oftest som resultat af flere samtidige påvirkninger. Risikoen afhænger af både lægemidlets kemiske egenskaber og af patientrelaterede faktorer, f.eks. genetisk disposition, alder, eksisterende nyre- eller leversygdom, komorbiditet og behandling med andre lægemidler, der kan belaste nyrerne eller leveren eller udløse lægemiddelinteraktioner (67–69).

Derfor kan det i klinisk praksis være vanskeligt at afgøre, om en nyre- eller leverpåvirkning entydigt skyldes selve den antimykotiske behandling (67,68). Ved mistanke om f.eks. lægemiddelinduceret leverskade bør vurderingen derfor følge principperne i European Association for the Study of the Liver's (EASL's) guideline for Drug-Induced Liver Injury (DILI), som anbefaler en struktureret tilgang til diagnostik og kausalitetsvurdering (70). For patienter med nyre- eller leverpåvirkning bør valget af antimykotisk behandling under alle omstændigheder ske med særlig forsigtighed (17).

**Tabel 3: De hyppigste anvendte systemiske antimykotika og deres potentielle bivirkninger**

Stofgruppe	Generisk navn	Potentielle bivirkninger
<i>Polyener</i>	Lipidformulering af amphotericin B Deoxycholat amphotericin B * **	Nefrotoksicitet Hypokaliæmi Hypomagnesæmi Transaminasæmi
<i>Azoler</i>	Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol Isavuconazol	Hepatotoksicitet QTc-forlængelse ***
<i>Echinocandiner</i>	Anidulafungin Caspofungin Rezafungin Micafungin ****	Hypokaliæmi Transaminasæmi
<i>Nukleotid-analoger</i>	Flucytosin *	Knoglemarvssuppression Transaminasæmi

\* Kan rekvireres fra apotek eller sygehusapotek med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

\*\* Ved behandling med deoxycholat amphotericin B (Fungizone) skal man være opmærksom på dosering og administrationshastighed, der adskiller sig fra lipidformuleringen af amphotericin B (Ambisome). Se nedenfor.

\*\*\* Isavuconazol adskiller sig fra de øvrige azoler ved *ikke* at virke QTc-forlængende. Det forkorter tværtimod QTc-intervallet (71).

\*\*\*\* European Medicines Agency (EMA) anbefaler, at micafungin kun anvendes, hvis andre antimykotika ikke er hensigtsmæssige. Det skyldes, at micafungin har vist sig at øge risikoen for udvikling af levertumor hos rotter, som er langtidsbehandlet med højdosis micafungin (72).

Udover risikoen for bivirkninger bør man ved systemisk antimykotisk behandling være opmærksom på risikoen for alvorlige lægemiddelinteraktioner. Man kan med fordel anvende tabellen på <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/197010> til at skabe sig et overblik og [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) og [www.antifungalinteractions.org](http://www.antifungalinteractions.org) til at sammenholde specifikke præparater. For flere af azolerne og nukleotid-analogerne kan det derudover være relevant med Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for at sikre tilstrækkelig, men ikke toksisk, eksponering.

### **Polyener**

Amphotericin B har udtalt nefrotoksisk potentiale. Mekanismerne omfatter både renal vasokonstriktion og direkte tubulær skade, hvilket kan medføre hypokaliæmi, hypomagnesæmi og azotæmi. Hos de fleste patienter er nyrepåvirkningen reversibel, og nyrefunktionen genvindes, når behandlingen pauseres. Risikoen for blivende nyrepåvirkning er øget hos patienter med præeksisterende nyresygdom og hos patienter, der

---

behandles med andre nefrotoksiske lægemidler, f.eks. aminoglykosider, ciclosporin eller cisplatin. Amphotericin B bør derfor kun anvendes til disse patientgrupper, hvis svampen er resistent overfor andre midler (67,68,73).

I den kliniske hverdag anvender man primært den liposomale amphotericin B-formulering, der bl.a. forhandles under navnet AmBisome. Den ældre deoxycholat-formulering, der bl.a. forhandles under navnet Fungizone, anvendes kun i helt særlige situationer, f.eks. ved urinvejsinfektioner med azol-resistente *Candida*-arter eller til lokalbehandling. De to formuleringer afviger markant fra hinanden i dosering og administrationshastighed, hvilket kan have alvorlige konsekvenser ved forveksling (74). Den liposomale amphotericin B-formulering er væsentligt mindre nefrotoksisk end deoxycholat amphotericin B, bl.a. fordi det ikke i samme grad stimulerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner. Det er dog fortsat nødvendigt med tæt monitorering (73).

Behandling med amphotericin B kan medføre forbigående leverenzymstigninger, men betydende leverskade er sjælden (69).

### **Azoler**

Azol-behandling kan udløse varierende grader af leverpåvirkning og har potentiale for betydende lægemiddelinteraktioner. Isavuconazol har den mest gunstige profil og medfører kun sjældent alvorlig leverskade. Posaconazol og fluconazol kan udløse lette, forbigående enzymstigninger og i sjældne tilfælde kolestatisk eller blandet leverskade. Itraconazol kan ligeledes udløse både kolestatisk og blandet leverskade og der er beskrevet enkelte tilfælde af egentligt leversvigt. Voriconazol er noget mere problematisk og bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for klinisk betydende hepatocellulær eller kolestatisk leverskade. Da voriconazol metaboliseres næsten fuldstændigt i leveren, opnår patienter med moderat leversygdom (Child-Pugh A-B) væsentligt højere systemisk eksponering end raske. Hos disse patienter anbefales derfor dosisreduktion og tæt TDM (75).

Azolerne er potente hæmmere af cytokrom P450-enzymssystemet, hvilket medfører betydelig risiko for farmakokinetiske interaktioner (67). Voriconazol, posaconazol og itraconazol har den mest udtalte hæmmende effekt og påvirker særligt CYP3A4, men også i varierende grad CYP2C19 og CYP2C9 (76). Hæmning af CYP-enzymene kan medføre forhøjede koncentrationer af en lang række lægemidler, herunder ciclosporin, tacrolimus, sirolimus samt visse antibiotika, antiepileptika og antiarytmika, hvilket øger risikoen for bivirkninger. Man kan med fordel anvende tabellen på <https://pro.medicin.dk/specielleemner/emner/315043> til at danne sig et overblik over de vigtigste lægemiddelnedbrydende P450-enzymmer. Desuden henvises til databaserne, der er nævnt ovenfor.

Derudover bør man være opmærksom på, at de intravenøse formuleringer af voriconazol og posaconazol indeholder hjælpestoffet sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin, der kan akkumuleres ved reduceret GFR. Betydningen af denne ophobning er ikke fuldt klarlagt, men bl.a. har Pfizer Pharmaceuticals tidligere anbefalet, at patienter med GFR < 50 ml/min om muligt behandles med peroral voriconazol fremfor den intravenøse formulering (77). Mindre studier har dog vist, at behandling med intravenøs voriconazol til patienter med GFR < 50 ml/min ikke ledte til flere medicinassocierede serious adverse events, ligesom både intravenøs voriconazol og intravenøs posaconazol synes at være sikre ved behandling af patienter i CRRT (77–79).

TDM kan med fordel anvendes ved alle former for systemisk azol-behandling pga. lægemidlernes variable metabolisme, snævre terapeutiske indekser og deres bivirkningsprofiler. TDM er altid relevant ved

behandling med voriconazol pga. en variabel metabolisme og ved behandling med peroral itraconazol, isavuconazol og posaconazol pga. en variabel gastrointestinale optagelse, særligt for miksturformuleringen af posaconazol (80). SSI's anbefalinger for serumkoncentrationer ved TDM, der ligger meget tæt op ad de internationale, fremgår af tabel 4 (17,55,81).

Serumkoncentrationerne bør ved målrettet behandling monitoreres 1-2 gange om ugen indtil man har opnået steady state i et relevant serumniveau. Dette kan dog være vanskeligt at effektuere i daglig klinisk praksis pga. potentielt lange svartider. Når man har opnået steady state bør man fortsætte med at monitorere ca. hver 14. dag, da niveauet kan ændre sig gradvist under længerevarende behandling pga. f.eks. dosisændringer, nye lægemiddelinteraktioner og ændringer i den gastrointestinale optagelse.

Tabel 4: Anbefalinger for blodprøvetidspunkter og serumkoncentrationer ved TDM			
Lægemiddel	Tidspunkt for blodprøve	Profylaksekonzentration	Behandlingskoncentration
<i>Voriconazol</i>	Dalværdi	1-5,5 mg/l	Generelt: 1-5,5 mg/l CNS-infektioner: 2-5,5 mg/l
<i>Isavuconazol</i>	Dalværdi	Erfaring savnes	2-5 mg/l
<i>Posaconazol</i>	Dalværdi	≥ 0,7 mg/ml	≥ 1,0 mg/l
<i>Itraconazol</i>	Dalværdi	0,5-4 mg/ml	1-4 mg/l
<i>Fluconazol</i>	Dalværdi	Erfaring savnes	Generelt: > 11 mg/l For svampe klassificeret som I: > 22 mg/l
<i>Flucytosin</i>	Dalværdi	Ikke relevant	20-40 mg/l
	Peakværdi	Ikke relevant	60-80 mg/l *

\* De internationalt anbefalede grænseværdier kan afvige lidt fra ovenstående. Toksicitet er især beskrevet ved peakværdier > 100 mg/l, når der sammenlignes med peak-værdier < 100 mg/l (17,55,81).

### Echinocandiner

Echinocandinerne er som udgangspunkt veltolererede og har få interaktioner, men er i visse kliniske studier associeret til et øget renalt tab af kalium og dermed risiko for hypokaliæmi. Forekomsten ligger i størrelsesordenen 2–13 % (67,82). Det er typisk ikke indiceret at ændre echinocandin-dosis ved CRRT.

Caspofungin-behandling kan udløse transaminasæmi. Caspofungin metaboliseres hepatisk, og der er beskrevet behov for dosisreduktion ved moderat leversygdom (69,83). Andre steder anbefales at give den samme dosis som til leverraske, da der ikke ser ud til at være øget risiko for bivirkninger, men til gengæld risiko for underbehandling pga. subterapeutiske serumniveauer (84,85). Anidulafungin anses for sikkert, selv ved svær leversygdom (86).

Echinocandinerne har generelt et lavt potentiale for klinisk betydende interaktioner. Behandling med CYP-inducere som rifampicin og dexamethason kan dog reducere serumkoncentrationen af caspofungin, hvilket kan medføre behandlingssvigt.

På det seneste er det beskrevet, at echinocandiner kan absorberes af de syntetiske overflader på dialysemaskinens hæmofiltre, afhængigt af membranens areal og egenskaber. Nogle forfattere mener ikke, at dette er relevant i klinisk praksis, mens andre tager fænomenet i betragtning. European Medicines Agency har for nyligt advaret mod Caspofungin-behandling under samtidig CRRT med polyacrylonitril-baserede hæmofiltre. Advarslen er baseret på både *in vitro*-studier og case reports (87). Der findes også rapporter om adsorption af anidulafungin til polysulfon-baserede hæmofiltre (88). Der opfordres til skærpet opmærksomhed herpå indtil problemet er nærmere afklaret.

---

## Nukleotid-analoger

Flucytosin udskilles næsten uomdannet renalt. Hvis dosis ikke justeres ved nedsat nyrefunktion, øger det dermed risikoen for toksiske serumkoncentrationer og dermed knoglemarvssuppression (67,81,83). Flucytosin-behandling kan være hepatotoksisk og kan udløse transaminasæmi. Risikoen er særligt høj ved høje serumkoncentrationer (81,83,89).

Flucytosin har ikke nogen væsentlige farmakokinetiske interaktioner, men kombinationsbehandling med amphotericin B øger risikoen for hypokaliæmi. Derudover kan kombinationsbehandling med andre myelotoksiske stoffer, herunder cytostatika og ganciclovir, øge risikoen for knoglemarvssuppression.

TDM er indiceret ved behandling med flucytosin, da det har et snævert terapeutisk indeks og typisk gives i kombination med lægemidler, der er potentielt nefrotoksiske (83,89). Anbefalingerne for prøvetagningstidspunkter og koncentrationer fremgår af tabel 4.

## Behandlingsprincipper

Invasive svampeinfektioner hos intensivpatienter er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet og prognosen forværres ved forsinket behandling (90,91). Da diagnosen ofte er usikker, må behandlingsstrategien baseres på en afvejning af risikoen ved forsinket behandling og risikoen ved overbehandling, herunder bivirkninger, lægemiddelinteraktioner og resistensudvikling. For den enkelte patient betyder det, at beslutningen om at påbegynde antimykotisk behandling ofte må træffes ud fra en samlet vurdering af kliniske- og parakliniske fund og patientens a priori risiko for invasiv svampeinfektion.

Traditionelt opdeles antimykotisk behandling i fire kategorier, der fremgår i tabel 5 (92). I praksis er der tale om et kontinuum med betydelige overlap og forskellige vejledninger bruger ikke altid de samme definitioner. I denne vejledning anvendes begrebet præemptiv behandling ikke yderligere, da det er vanskeligt at operationalisere. Det er nævnt, da det bruges i andre sammenhænge i litteraturen.

**Tabel 5: Definitioner på behandlingskategorier**

Behandlingskategori	Definition
<i>Profylaktisk behandling</i>	En behandling, der har til formål at forebygge en infektion hos særlige risikopatienter.
<i>Præemptiv behandling</i>	En behandling, der startes på baggrund af en kombination af risikofaktorer og surrogatmarkører, men hvor der ikke foreligger mikrobiologisk dokumentation for en infektion.
<i>Empirisk behandling</i>	En behandling, der startes på baggrund af kliniske og parakliniske tegn på infektion, men hvor fokus og agens ikke er kendt.
<i>Målrettet behandling</i>	En behandling, der startes på baggrund af mikrobiologisk dokumentation for en infektion.

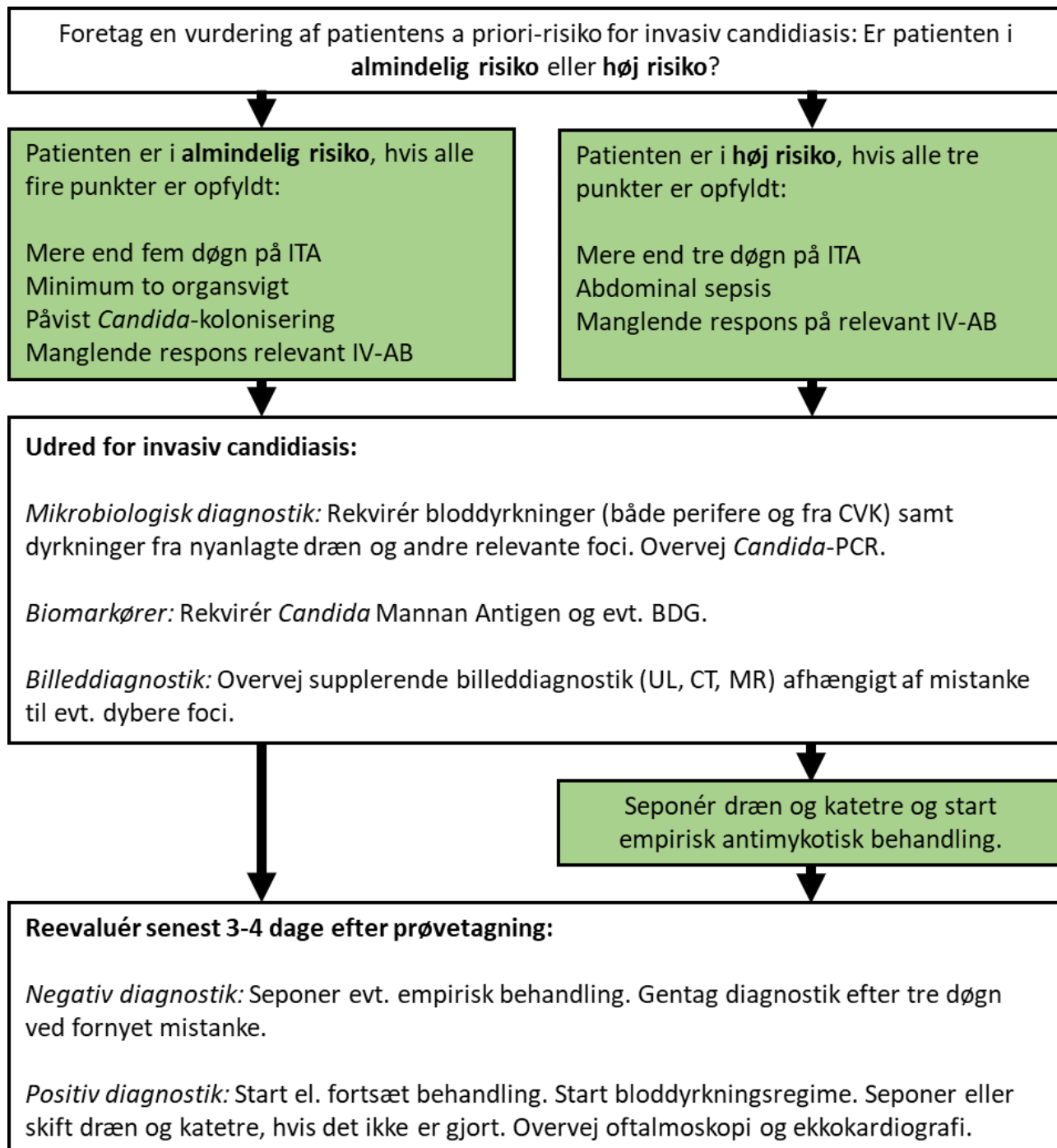
## Behandling af invasiv *Candida*-infektion

Invasiv candidiasis (IC) er den hyppigste svampeinfektion hos hospitalsindlagte patienter og ses primært hos de svært syge – f.eks. intensivpatienter, der udgør 43% af danske patienter med candidæmi (93). Mortaliteten ved candidæmi afhænger af den enkelte patients underliggende komorbiditet og fysiologiske skrøbelighed, men kan være op mod 40-55% (94–96). Risikofaktorer for at udvikle IC er anført i tabel 6 (2,3).

Klinisk opdeles IC i candidæmi, hvor der påvises *Candida*-arter i blodbanen, og dyb candidiasis, hvor der påvises *Candida*-arter i ellers sterile væv eller organer (52). Denne inddeling danner udgangspunkt for de

følgende behandlingsanbefalinger, hvor profylaktisk behandling, behandling af candidæmi og behandling af dyb candidiasis gennemgås særskilt.

Den diagnostiske tilgang ved mistanke om IC hos ikke-immunsupprimerede patienter er anført i figur 1 herunder. Der henvises til brødteksten for detaljer.



**Figur 1:** Diagnostisk tilgang ved mistanke til invasiv candidiasis.

Det naturlige resistensmønster for de almindeligste *Candida*-arter fremgår af appendiks 3. Erhvervet resistens, dvs. resistens, som opstår efter eksponering for et antimykotisk middel, er usædvanlig blandt gærsvampe, særligt hos *C. albicans*. Erhvervet resistens kan opstå ifm. længerevarende antimykotisk behandling,

typisk mere end tre uger (97). F.eks. induceres echinocandin-resistens typisk efter en behandlingsvarighed på i gennemsnit en måned, selvom det kan opstå hurtigere (98–100). Ligeledes er der hos patienter med forudgående behandling med fluconazol eller et echinocandin risiko for selektion af non-albicans *Candida*-arter med nedsat følsomhed eller resistens over for henh. azoler eller echinocandiner (101). For *C. parapsilosis*, der vanligvis er fluconazol-følsom, er der i de seneste år rapporteret globale klonale udbrud af azol-resistens, herunder også i Sydeuropa (102,103). Samlet set er artsidentifikation dog typisk en god rettesnor for korrekt lægemiddelvalg.

**Tabel 6: Risikofaktorer for udvikling af invasiv candidiasis**

Høj sygdomsscore (SOFA, Apache II osv.)	Mekanisk ventilation
Diabetes mellitus	Parenteral ernæring
Nyresvigt	Centrale venekatetre
Hæmodialyse	Behandling med bredspektret antibiotika
Neutropeni	Behandling med immunsupprimerende midler
Pancreatitis	Abdominalkirurgi
Svære forbrændinger	IV-misbrug

### Profylaktisk behandling

Formålet med profylaktisk behandling er at reducere risikoen for invasiv candidiasis hos særlige højrisikopatienter (92). Den bedst dokumenterede indikation i intensivsammenhæng er kompliceret abdominalkirurgi, især i forbindelse med gentagen gastrointestinal perforation eller anastomoselækage (17,104). Standardprofylaksen er intravenøs fluconazol (17,92). Behandlingen indledes med en enkelt dosis på 12 mg/kg efterfulgt af en daglig dosis på 6 mg/kg. Hos patienter, der for nyligt har været behandlet med et azol, og i afdelinger med en høj forekomst af azol-resistente *Candida*-arter, bør man i stedet anvende et echinocandin (17). Se tabel 7 for standardregimer, inkl. dosisjusteringer ved nedsat nyrefunktion, IHD og CRRT (17,105,106).

**Tabel 7: De hyppigste regimer til behandling af invasiv candidiasis**

Lægemiddel	Standardregime	GFR < 10 ml/min IHD	Dosis efter IHD	CRRT
<i>Anidulafungin</i>	Dag 1: 200 mg x 1 Efterfølgende: 100 mg x 1	Uændret	Nej	Uændret
<i>Caspofungin</i>	Dag 1: 70 mg x 1 Efterfølgende: 50 mg x 1*	Uændret	Nej	Uændret
<i>Fluconazol</i>	400-800 mg/døgn	Dosis halveres	Ja	400-600 mg x 2
<i>Liposomalt amphotericin B</i>	3-5 mg/kg/døgn	Uændret	Nej	Uændret

\* Ved vægt > 80 kg anbefales i stedet en efterfølgende daglig dosis på 70 mg x 1 (17,87,107,108).

Det skal understreges, at dyb candidiasis i bughulen ikke altid giver anledning til candidæmi og derfor kan være vanskeligt at diagnosticere. Patienter, der har gennemgået kompliceret abdominalkirurgi, bør derfor overvåges nøje for tegn på invasiv candidiasis, uanset om der er givet profylakse.

### Behandling af candidæmi

Ved candidæmi er initialbehandlingen et echinocandin, indtil art og resistenssvar foreligger. Anidulafungin, caspofungin og rezafungin er formentligt ligeværdige (17,92). Liposomalt amphotericin B bør forbeholdes de situationer, hvor der foreligger mistanke om echinocandin-resistens eller hvor effekten af echinocandin-behandling viser sig at være utilstrækkelig (17). Se tabel 7 for standardregimer, inkl. dosisjusteringer ved

---

nedsat nyrefunktion, IHD og CRRT (17,105,106). Ved klinisk stabilisering kan der efter fem dages behandling med et echinocandin deeskaleres til intravenøst eller peroralt fluconazol, hvis kriterierne i tabel 8 er opfyldt (17). Ved fortsat positive bloddyrknings efter mere end fem dage trods relevant antimykotisk behandling, bør man overveje, hvorvidt der foreligger et ikke-saneret infektionsfokus og evt. udrede herfor (17).

<b>Tabel 8: Kriterier for deeskalering fra echinocandin- til fluconazol-behandling ved candidæmi</b>
<i>Candida</i> -arten er følsom
Patienten er hæmodynamisk stabil
Patienten er ikke neutropen.
Der er opnået fokuskontrol
Der foreligger negative bloddyrknings

Som led i behandlingen bør centrale venekatetre fjernes eller udskiftes, da de ofte fungerer som indgangs-port for infektion (17,92).

For at fastsætte den endelige behandlingstid anbefales daglige bloddyrknings indtil der foreligger tre konsekutive negative svar (17). Den anbefalede behandlingstid er minimum 14 dage efter den første negative bloddyrkning (17,92).

### **Behandling af dyb candidiasis**

Ved dyb candidiasis i centralnervesystemet er standardbehandlingen liposomt amphotericin B, evt. i kombination med flucytosin. Hvis patienten har et implanteret intrakranielt device (f.eks. en shunt), bør dette fjernes (17,92).

Ved okulær candidiasis er standardbehandlingen fluconazol, voriconazol eller ved azol-resistens liposomt amphotericin B. Ved okulær candidiasis med endophthalmitis bør vitrektomi og intravitreal installation af deoxycholat amphotericin B overvejes (17,92).

Ved *Candida*-endokarditis er standardbehandlingen enten liposomt amphotericin B, evt. i kombination med flucytosin, eller et echinocandin. Derudover bør der om muligt interverneres kirurgisk. Hvis patienten har et implanteret intrakardielt device (f.eks. en pacemaker), bør dette fjernes (17,92).

I tilfælde med dyb candidiasis er behandlingsvarigheden ofte uger til måneder og bør fastsættes individuelt i samråd med en ekspert eller ved MDT-konference med relevante specialer. Det kan være relevant med en konsoliderende fase med et azol ud fra svampens resistensmønster (17,92). Som anført i afsnittet om farmakologiske principper skal man være opmærksom på, at TDM altid er relevant ved behandling med flucytosin og at doseringen skal justeres iht. nyrefunktionen (89). Der henvises til s. 126 i referencen for konkrete doseringsanbefalinger ved påvirket nyrefunktion.

### **Behandling af Invasiv *Aspergillus*-infektion**

Immunsuppression er en afgørende disponerende faktor for invasiv *Aspergillus*-infektion (IA) og bl.a. som følge af stigende brug af kemoterapeutisk- og immunsupprimerende behandling er incidensen stigende. Risikofaktorer for udvikling af IA fremgår af tabel 9 (109).

Hos intensivpatienter optræder pulmonal aspergillose ofte uden de klassiske EORCT-risikofaktorer, der primært er beregnet på patienter med underliggende malign sygdom og er vanskelige at anvende hos kritisk syge (110,111). Der er derfor udviklet modificerede kriterier for diagnosticering af IA hos immunkompetente intensivpatienter. Hos denne patientgruppe præsenterer IA sig typisk som pulmonal aspergillose og

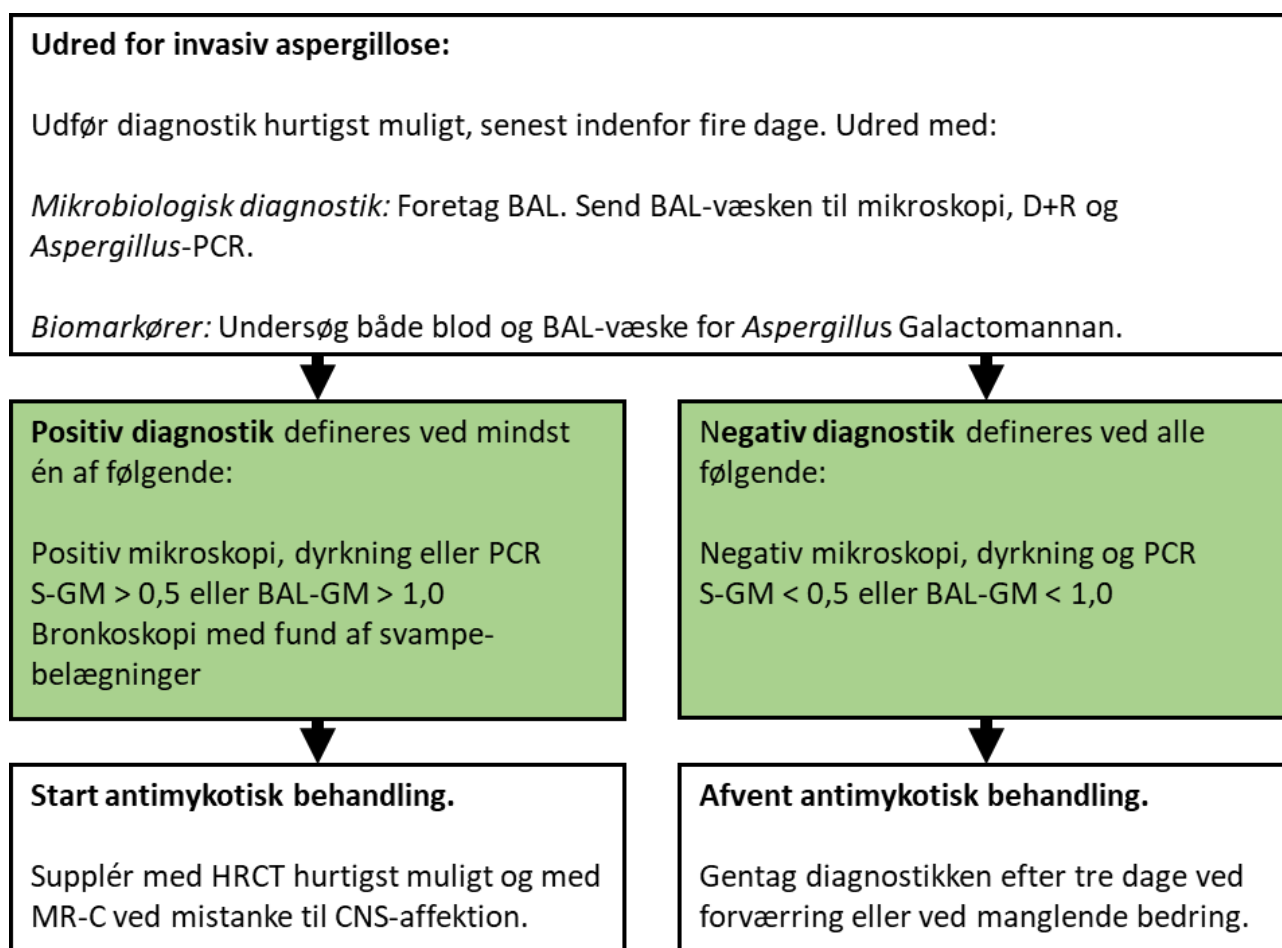
sjældnere som sinuit eller CNS-infektion (112). IA kan dog præsentere sig på varierende vis og sygdomsbilledet spænder fra kroniske forløb hos patienter med kendt lungesygdom til akutte angio-invasive forløb.

**Tablet 9: Risikofaktorer for udvikling af Invasiv Aspergillus-infektion**

Neutropeni (B-Neutrophilocyter < 0,5)	Transplantation (særligt lungetransplantation og hæmatopoietisk stamcelletransplantation)
Hæmatologisk sygdom (særligt leukæmier)	Behandling med immunsupprimerende midler
AIDS i avanceret stadie	Kronisk granulomatose
Svær COVID19-infektion	Svær influenza-infektion
KOL eller anden underliggende lungesygdom	Hæmodialyse
Leversvigt	Langvarig steroid behandling ( $\geq 20$ mg prednisolon pr. dag eller ækvivalenter doser i mere end 14 dage)

Den høje risiko for komplicerende *Aspergillus*-infektion hos intensivpatienter med COVID eller influenza er veletableret og har en dertilhørende høj mortalitet på ca. 50% (63). Det er derfor vigtigt at screene denne population rutinemæssigt, senest indenfor fire dage (9,110,111).

Den diagnostiske tilgang ved mistanke om invasiv aspergillose hos intensivpatienter med svær respirationsinsufficiens, f.eks. ifm. influenza- eller COVID-infektion er anført i figur 2 herunder.



**Figur 2:** Diagnostisk tilgang ved mistanke til invasiv aspergillose hos patienter med svær respirationsinsufficiens.

---

Influenza-associeret pulmonal aspergillose (IAPA) og COVID-associeret pulmonal aspergillose (CAPA) kan i særlige tilfælde præsentere sig som invasiv *Aspergillus*-trakeobronkitis (IATB). IATB diagnosticeres ved bronkoskopi, som generelt er hjørnestenen i udredningen af IA. Erkendelse af IATB er ikke uvæsentligt idet mortalitetsraten overstiger 75% hos denne patientgruppe (63).

Behandling af IA er vanskelig, hvorfor empirisk behandling bør iværksættes ved klinisk mistanke og under pågående udredning. Denne vejledning omfatter alene behandling af akut IA.

### **Profylaktisk behandling**

Formålet med profylaktisk behandling er at reducere risikoen for IA hos højrisikopatienter. Det er dog ikke klart defineret, hvilke patientgrupper der profiterer af profylaktisk *Aspergillus*-behandling. Beslutningen om at starte profylaktisk behandling beror derfor på en samlet vurdering af patientens risikofaktorer og kliniske tilstand.

Typisk anvendes profylaktisk behandling til f.eks. immunsupprimerede hæmatologiske- eller organtransplanterede patienter og til patienter i dyb neutropeni (16). Førstevalget til profylaktisk behandling er posaconazol. Alternativt kan voriconazol anvendes. For begge præparater gives samme dosis ved profylaktisk behandling som ved målrettet behandling (113). Se tabel 10 for dosisregimerne.

Patienter på extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) er i øget risiko for invasive svampeinfektioner med både *Candida* og *Aspergillus*, ofte på baggrund af komorbiditet og bivirkninger til både ECMO-behandlingen samt anden understøttende terapi (114). Evidensen for profylaktisk antimykotisk behandling til patienter i ECMO-behandling er begrænset og det er vanskeligt at finde klare anbefalinger (115,116). Enkelte steder anbefales fluconazol- eller posaconazol-profylakse, mens anidulafungin- eller caspofungin-profylakse nævnes som alternativer (114).

For patienter på venovenøs ECMO (VV-ECMO) anbefales BAL med *Aspergillus*-diagnostik hver tredje dag. Ved positiv diagnostik startes målrettet *Aspergillus*-behandling som anført nedenfor. For patienter på ECMO bør man være særligt opmærksom på TDM, hvor det er muligt, da det ekstrakorporale kredsløb ændrer både lægemidlernes farmakokinetik og fordelingsvolumen (114).

### **Målrettet behandling**

Førstevalget til behandling af IA er voriconazol eller isavuconazol (55). Isavuconazol kan, modsat andre azoler, muligvis afkorte QTc-intervallet og kan derfor være særligt velegnet til patienter med risiko for arytmi (71). Nyere studier signalerer, at posaconazol er lige så effektivt som voriconazol og samtidigt har en betydeligt bedre bivirkningsprofil (117).

Andetvalget til behandling af IA ved nedsat azol-tolerance eller infektion under pågående azol-behandling er liposomalt amphotericin B (55). Echinocandiner anbefales generelt ikke til monoterapi af IA. Studier på kombinationsterapi af et azol og et echinocandin viser varierende resultater og der er ikke entydig evidens for kombinationsterapi, selvom det i nogle tilfælde praktiseres ved refraktære infektioner eller ved mistanke om eller bekræftet resistens (113).

Man bør, som anført i afsnittet om farmakologiske principper, være opmærksom på, at både azoler med aktivitet mod skimmelsvamp og polyener har en betydelig bivirkningsprofil og talrige lægemiddelinteraktioner. Al medicin bør derfor gennemgås kritisk. Desuden bør man være opmærksom på at udføre TDM, når det er muligt. Dette gælder særligt ved peroral behandling.

Invasiv aspergillose fordrer lang behandlingsvarighed, oftest minimum 6–12 uger. Behandlingsvarigheden afhænger bl.a. af sygdommens udbredelse og lokalisation, graden af patientens immunsvækkelse og af det kliniske og billeddiagnostiske respons på behandlingen (55). Man bør være opmærksom på, at HRCT-forandringer som følge af immunrekonstituering kan progrediere de første uger af behandlingen. Dette er, isoleret set, ikke et tegn på behandlingssvigt (16,118). Ændringer i behandlingen af IA bør drøftes med en klinisk mikrobiolog eller en infektionsmedicinsk specialist – evt. ved en MDT-konference.

**Tabel 10: De hyppigste regimer til behandling af invasiv aspergillose**

Lægemiddel	Standardregime	TDM anbefales	Kommentar
Voriconazol	Dag 1: 6 mg/kg x 2 Efterfølgende 4/kg mg x 2	Ja	Betydelig risiko for hepatotoksicitet og lægemiddelinteraktioner.
Isavuconazol	Dag 1-2: 200 mg x 3 Efterfølgende: 200 mg x 1	Ved peroral behandling	Ligeværdig med Voriconazol. Har også effekt overfor Mucorales-arter.
Posaconazol	Dag 1: 300 mg x 2 Efterfølgende: 300 mg x 1	Ved peroral behandling	Ligeværdig med Voriconazol. Har også effekt overfor Mucorales-arter.
Liposomalt amphotericin B	3 mg/kg/døgn	Nej	Velegnet ved refraktær infektion eller infektion under pågående azol-behandling.
Caspofungin	Dag 1: 70 mg x 1 Efterfølgende: 50 mg x 1 *	Nej	

\* Ved vægt > 80 kg anbefales i stedet en efterfølgende daglig dosis på 70 mg x 1 (17,87,107,108).

---

## Referencer

1. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2017;43:1225–38.
2. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, editor. *New England Journal of Medicine.* 2015;373:1445–56.
3. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky- Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10.
4. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: A prospective, autopsy study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1526–31.
5. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J Intensive Care.* 2018;6:1–13.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Survey on the epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness for *Candidozyma (Candida) auris*, 2024. 2025.
7. Theut M, Antsupova V, Andreasen AS, Buhl D, Midttun M, Dahl Knudsen J, et al. Første to tilfælde af *Candida auris* i Danmark. *Ugeskr Laeger.* 2022;184:1–3.
8. Walsh TJ, de Hoog S, Ahmed SA, Alastruey-Izquierdo A, Alexander BD, Arendrup MC, et al. A conceptual framework for nomenclatural stability and validity of medically important fungi: a proposed global consensus guideline for fungal name changes supported by ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA, and MSGERC. *J Clin Microbiol.* 2023;61.
9. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses.* 2021;64:1002–14.
10. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Buil JB, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med.* 2021;47:819–34.
11. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med.* 2020;46:1524–35.
12. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6:782–92.
13. Sofia A, Duarte R, Pessoa J, Attauabi M, Lindegaard M, Sönksen UW, et al. DANMAP 2023: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. 2023.

- 
14. Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranel J, Kac G. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;22:457–62.
  15. Andreas S, Heindl S, Watzky C, Mo K, Ru R. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. *European Respiratory Journal*. 2000;15:407–11.
  16. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:1–38.
  17. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SCA, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*. 2025;25:280–93.
  18. Bongomin F, Harris C, Hayes G, Kosmidis C, Denning DW. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis. *PLoS One*. 2018;13.
  19. Lamoth F, Akan H, Andes D, Cruciani M, Marchetti O, Ostrosky-Zeichner L, et al. Assessment of the Role of 1,3- $\beta$ -D-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72:102–8.
  20. Christner M, Abdennadher B, Wichmann D, Kluge S, Pepić A, Aepfelbacher M, et al. The added value of (1,3)- $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of Invasive Candidiasis in ICU patients: a prospective cohort study. *Infection*. 2024;52:73–81.
  21. Kritikos A, Caruana G, Poissy J, Mamin A, Bachmann D, Pagani JL, et al. Comparison of Three  $\beta$ -Glucan Tests for the Diagnosis of Invasive Candidiasis in Intensive Care Units. *J Clin Microbiol*. 2023;61.
  22. Finkelman MA. Specificity influences in (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -d-glucan-supported diagnosis of invasive fungal disease. *Journal of Fungi*. 2021;7:1–15.
  23. Giacobbe DR, Asperges E, Cortegiani A, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, et al. Performance of existing clinical scores and laboratory tests for the diagnosis of invasive candidiasis in critically ill, nonneutropenic, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *Mycoses*. 2022;65:1073–111.
  24. Bloos F, Held J, Kluge S, Simon P, Kogelmann K, de Heer G, et al. (1  $\rightarrow$  3)- $\beta$ -d-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2022;48:865–75.
  25. Rouzé A, Loridant S, Poissy J, Dervaux B, Sendid B, Cornu M, et al. Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:1668–77.
  26. De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S, Spinazzola G, Gaspari R, Bello G, et al. (1,3)- $\beta$ -d-Glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: A randomized trial. *Crit Care*. 2020;24:1–10.
-

- 
27. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010;14.
  28. 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.
  29. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016;20:1–14.
  30. Arendrup MC, Andersen JS, Holten MK, Krarup KB, Reiter N, Schierbeck J, et al. Diagnostic performance of T2Candida among ICU patients with risk factors for invasive candidiasis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:1–9.
  31. Dupuis C, Le Bihan C, Maubon D, Calvet L, Ruckly S, Schwebel C, et al. Performance of Repeated Measures of (1-3)- $\beta$ -D-Glucan, Mannan Antigen, and Antimannan Antibodies for the Diagnosis of Invasive Candidiasis in ICU Patients: A Preplanned Ancillary Analysis of the EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8.
  32. Träger J, Dräger S, Mihai S, Cipa F, Grawitz AB, Epting T, et al. Detailed  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan and mannan antigen kinetics in patients with candidemia. *J Clin Microbiol*. 2023;61:1–14.
  33. Trovato L, Calvo M, Palermo CI, Valenti MR, Scalia G. The Role of the OLM *CandID* Real-Time PCR in the Invasive Candidiasis Diagnostic Surveillance in Intensive Care Unit Patients. *Microorganisms*. 2025;13.
  34. Price JS, Fallon M, Posso R, Backx M, White PL. An Evaluation of the OLM *CandID* Real-Time PCR to Aid in the Diagnosis of Invasive Candidiasis When Testing Serum Samples. *Journal of Fungi*. 2022;8.
  35. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med*. 2014;40:1429–48.
  36. Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med*. 2009 Dec;35(12):2141–5.
  37. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck 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;37:3223–8.
  38. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41.
-

- 
39. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:9–14.
  40. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the Aspergillus Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40:1762–9.
  41. 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  $\beta$ -lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2006;44:389–94.
  42. Metan G, Ağkuş Ç, Buldu H, Koç AN. The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for Aspergillus galactomannan and 1,3-beta-d-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections. *Infection*. 2010;38:217–21.
  43. Vergidis P, Razonable RR, Wheat LJ, Estes L, Caliendo AM, Baden LR, et al. Reduction in false-positive aspergillus serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States. *J Clin Microbiol*. 2014;52:2199–201.
  44. 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. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3925–31.
  45. Tortorano AM, Esposito MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cavanna C, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the Aspergillus galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1051–3.
  46. Cummings JR, Jamison GR, Boudreaux JW, Howles MJ, Walsh TJ, Hayden RT. Cross-reactivity of non-Aspergillus fungal species in the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:113–5.
  47. 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;177:27–34.
  48. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17:1043–50.
  49. D’Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: Analytical and clinical validity. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1258–63.
  50. De Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeflang MMG. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.
  51. Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, Akova M, Alastruey-Izquierdo A, Arikan-Akdagli S, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus
-

- 
- definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med.* 2024;50:502–15.
52. Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, Akova M, Alastruey-Izquierdo A, Arikan-Akdagli S, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med.* 2024;50:502–15.
  53. Chong GLM, Van De Sande WWJ, Dingemans GJH, Gaajetaan GR, Vonk AG, Hayette MP, et al. Validation of a new *Aspergillus* real-time PCR assay for direct detection of *Aspergillus* and azole resistance of *Aspergillus fumigatus* on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol.* 2015;53:868–74.
  54. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison with Antigen Testing. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61:1293–303.
  55. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:1–38.
  56. Buil JB, Zoll J, Verweij PE, Melchers WJG. Molecular detection of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in clinical samples. *Front Microbiol.* 2018;9:1–7.
  57. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *European Respiratory Journal.* 2016;47:45–68.
  58. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Vol. 24, *The Lancet Infectious Diseases.* Elsevier Ltd; 2024. p. e495–512.
  59. Jensen HE. Histopathology in the Diagnosis of Invasive Fungal Diseases. *Curr Fungal Infect Rep.* 2021;15:23–31.
  60. Paterson PJ, Seaton S, Mchugh TD, Mclaughlin J, Potter M, Prentice HG, et al. Validation and Clinical Application of Molecular Methods for the Identification of Molds in Tissue. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;42:51–6.
  61. Hussien A, Lin CT. CT findings of fungal pneumonia with emphasis on aspergillosis. *Emerg Radiol.* 2018;25:685–9.
  62. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, 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.
  63. Feys S, Carvalho A, Clancy CJ, Gangneux JP, Hoenigl M, Lagrou K, et al. Influenza-associated and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Lancet Respir Med.* 2024;12:728–42.
  64. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021 - fungal infections: from invasive to chronic. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27:1230–41.
-

- 
65. Meena DS, Kumar D, Bohra GK, Kumar G. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment outcome of CNS aspergillosis: A systematic review of 235 cases. *Infect Dis Now*. 2021;51:654–60.
  66. Breazzano MP, Bond JB, Bearely S, Kim DH, Donahue SP, Lum F, et al. American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous Candida Endophthalmitis. *Ophthalmology*. 2022;129:73–6.
  67. Tragiannidis A, Gkampeta A, Vouvouki M, Vasileiou E, Groll AH. Antifungal agents and the kidney: pharmacokinetics, clinical nephrotoxicity, and interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20:1061–74.
  68. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, Taylor RJ, Nathanson BH, Horn DL. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:361–7.
  69. Spervovasilis N, Kofteridis DP. Pre-existing liver disease and toxicity of antifungals. *Journal of Fungi*. 2018;4.
  70. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70:1222–61.
  71. Mellinghoff SC, Bassetti M, Dörfel D, Hagel S, Lehnert N, Plis A, et al. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses*. 2018;61:256–60.
  72. Medicin.dk. Mycamine<sup>®</sup> - information til sundhedsfaglige [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 26]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4666>
  73. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, Borba HHL, Sanches ACC, Wiens A, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations—A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2017;60:146–54.
  74. Lægemiddelstyrelsen, Styrelsen for Patientsikkerhed. Amphotericin B: Forveksling af lægemidlerne AmBisome<sup>®</sup> og Fungizone<sup>®</sup> kan få fatale konsekvenser for patienten [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/direkte-sikkerhedsinformation/udsendte-meddelelser/~media/51C2BFB17CF8495E97C6240B6965FB2A.ashx>
  75. Clary RT, Deja E, Rittmann B, Bearman G. Impact of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring on Adverse Effects and Clinical Outcomes: A Literature Review. *Curr Infect Dis Rep*. 2025;27.
  76. Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017;45:737–79.
  77. Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, Rower JE, Wempe MF, MacLaren R, et al. Evaluation of sulfobutyl-ether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2015;19.
  78. Kim SH, Kwon JC, Park C, Han S, Yim DS, Choi JK, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfobutylether  $\beta$ -cyclodextrin in haematological patients with renal impairment. *Mycoses*. 2016;59:644–51.
  79. Morris AA, Mueller SW, Rower JE, Washburn T, Kiser TH. Evaluation of sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin exposure in a critically ill patient receiving intravenous posaconazole while undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:6653–6.
-

- 
80. Gautier-Veyret E, Bolcato L, Roustit M, Weiss S, Tonini J, Brenier-Pinchart MP, et al. Treatment by Posaconazole Tablets, Compared to Posaconazole Suspension, Does Not Reduce Variability of Posaconazole Trough Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63.
  81. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2000;46:171–9.
  82. Syed YY. Rezapfungin: First Approval. *Drugs.* 2023;83:833–40.
  83. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;62:1–50.
  84. Gustot T, Heine R Ter, Brauns E, Cotton F, Jacobs F, Brüggemann RJ. Caspofungin dosage adjustments are not required for patients with Child-Pugh B or C cirrhosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;73:2493–6.
  85. Yuan SD, Wen KL, Cao YX, Huang WQ, Zhang A. Safety and efficacy of non-reduced use of caspofungin in patients with Child–Pugh B or C cirrhosis: a real-world study. *Infection.* 2024;52:1063–72.
  86. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461–70.
  87. Medicin.dk. Caspofungin “Stada” - information til sundhedsfaglige [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 30]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9919#a100>
  88. Kolbinger P, Gruber M, Roth G, Graf BM, Ittner KP. Filter Adsorption of Anidulafungin to a Polysulfone-Based Hemofilter During CVVHD In Vitro. *Artif Organs.* 2018;42:200–7.
  89. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 7]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
  90. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640–5.
  91. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;43:25–31.
  92. Helweg-Larsen J, Kristensen L, Rokkedal Lausch K. Invasiv Candidiasis [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318156>
  93. Lausch KR, Søgaard M, Rosenvinge FS, Johansen HK, Boysen T, Røder B, et al. High incidence of candidaemia in a nationwide cohort: Underlying diseases, risk factors and mortality. *International Journal of Infectious Diseases.* 2018;76:58–63.
-

- 
94. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C, Pagotto A, Gonçalves-Bradley DC, et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78:1569–85.
  95. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45:789–805.
  96. Honoré PM, Bassetti M, Cornely OA, Dupont H, Fortún J, Kollef MH, et al. Length of hospital and intensive care unit stay in patients with invasive candidiasis and/or candidemia treated with rezafungin: a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Crit Care*. 2024;28:1–9.
  97. Astvad K, Johansen H, Røder B, Rosenvinge F, Knudsen J, Lemming L, et al. Update from a 12-Year Nationwide Fungemia Surveillance: Increasing Intrinsic and Acquired Resistance Causes Concern. *J Clin Microbiol*. 2017;56:1–15.
  98. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*. 2023;4:470–80.
  99. Paiva JA, Pereira JM. Treatment of invasive candidiasis in the era of *Candida* resistance. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29:457–62.
  100. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Cumbie R, Driscoll E, Pasculle AW, et al. Rate of FKS mutations among consecutive *Candida* isolates causing bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7465–70.
  101. Coste AT, Kritikos A, Li J, Khanna N, Goldenberger D, Garzoni C, et al. Emerging echinocandin-resistant *Candida albicans* and *glabrata* in Switzerland. *Infection*. 2020;48:761–6.
  102. Lewis JS, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4559–61.
  103. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: A prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:532–8.
  104. Sprute R, Nacov JA, Neofytos D, Oliverio M, Prattes J, Reinhold I, et al. Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: When and how? *Mol Aspects Med*. 2023;92:1–13.
  105. Berl T, Wilner KD, Gardner M, Hansen RA, Farmer B, Baris BA, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;6:242–7.
  106. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, Mikus G, Henrich DM, Haefeli WE, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21:1019–23.
  107. Yang Q, Zhang T, Zhang Y, Sun D, Zheng X, Du Q, et al. The recommended dosage regimen for caspofungin in patients with higher body weight or hypoalbuminaemia will result in low exposure: Five
-

- 
- years of data based on a population pharmacokinetic model and Monte-Carlo simulations. *Front Pharmacol.* 2022;13.
108. Mårtson AG, van der Elst KCM, Veringa A, Zijlstra JG, Beishuizen A, van der Werf TS, et al. Caspofungin weight-based dosing supported by a population pharmacokinetic model in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64.
  109. Elkhapery A, Fatima M, Soubani AO. Emerging Risk Factors for Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Narrative Review. *Journal of Fungi.* 2025;11.
  110. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Buil JB, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med.* 2021;47:819–34.
  111. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med.* 2020;46:1524–35.
  112. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses.* 2021;64:1002–14.
  113. Patterson T.F. Treatment and prevention of invasive aspergillosis .
  114. Kriegl L, Hatzl S, Schilcher G, Zollner-Schwetz I, Boyer J, Geiger C, et al. Antifungals in Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation: Clinical Implications. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11.
  115. Marcus JE, Shah A, Peek GJ, Maclaren G, Marcus JE, Brooke R, et al. Nosocomial Infections in Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review for Infectious Diseases Clinicians. *Clinical Infectious Diseases.* 2024;79:412–9.
  116. Epelbaum O, Marinelli T, Haydour Q, Pennington KM, Evans SE, Carmona EM, et al. Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Preventive and Empirical Therapy for Invasive Candidiasis in Adult Pulmonary and Critical Care Patients: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211:34–53.
  117. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2021;397:499–509.
  118. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63:1–60.
-

---

## Appendiks

Følgende indgår i appendikset:

*Appendiks 1:* Tabel med oversigt over de diagnostiske metoder til påvisning af gærsvampe.

*Appendiks 2:* Tabel med oversigt over de diagnostiske metoder til påvisning af skimmelsvampe.

*Appendiks 3:* Normalt følsomhedsmønster for de almindeligste *Candida*-arter.

Appendiks 1

Appendiks 1: Oversigt over diagnostiske metoder til påvisning af gærsvampe				
	Prøvematerialer *			Kommentarer
	Blod	CSF	Biopsi	
<i>Mikroskopi</i> <i>Dyrkning</i> <i>Resistensbestemmelse</i>	✓	✓	✓	Blankophormikroskopi Selektivt agar
<i>Histopatologi</i>	-	-	✓	Rekvirér specifik svampefarvning Hvis svampestrukturer ses men dyrkning er neg. evt. immunfarvning el. deparaffineret mhp. PCR
<i>Cryptococcus Ag</i>	✓	✓	-	Kan være vedvarende positiv trods behandlingsrespons
<i>Candida mannan antigen</i>	✓	(✓)	-	Kraftig kolonisering kan give positiv test
<i>Candida mannan antistof</i>	✓	-	-	Uspecifik, betydelig falsk positiv rate, ofte vedvarende positiv efter infektion. Titerstigning er stærkere indicium på reel infektion
<i>PCR og sekventering **</i>	✓	✓	✓	<i>Candida</i> -PCR Panfungal analyse kombineret med specifikke PCR-analyser eller sekventering Microbiom
<i>Beta-D-glucan (BDG)</i>	✓			Ikke <i>Candida</i> specifik, betydelig falsk positiv rate. Detekterer ikke <i>Cryptococcus</i> .
* Omfatter også dyrkninger fra podninger, urin, CVK-spidses mm.				
** Sensitiviteten af panfungal analyse og mikrobiom på blod er forventeligt lav				

Appendiks 2

Appendiks 2: Oversigt over diagnostiske metoder til påvisning af skimmelsvampe					
	Prøvematerialer				Kommentarer
	Blod *	BAL	Trakealsekret	Biopsi	
<i>Mikroskopi</i> <i>Dyrkning</i> <i>Resistensbestemmelse</i>	✓	✓	✓	✓	Blankophormikroskopi Selektivt agar Mindst syv dages inkubation Screening for azol-resistens i <i>Aspergillus</i> spp.
<i>Histopatologi</i>	-	✓		✓	Rekvirér specifik svampefarvning Hvis svampestrukturer ses men dyrkning er neg. evt- immunfarvning eller deparaffineret mhp. PCR
<i>Galactomannan (GM) antigen</i>	✓	✓	-	(✓)	Lavere sens. i blod hos immunkompetente/svampebeh. ptt. (krydsreaktion til bla. <i>Fusarium</i> )
<i>Aspergillus antistof</i>	✓	-	-	-	Til kroniske infektioner
<i>PCR</i>	(✓)	✓	-	✓	Specifik PCR ( <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , Mucorales m.fl.) Panfungal analyse kombineret med specifikke PCR-analyser eller sekventering Microbiom* Detektion af visse azol-resistensmekanismer i <i>Aspergillus</i>
<i>Beta-D-glucan (BDG)</i>	✓				Ikke skimmelspecifikt og detekterer ikke Mucorales. Uspecifik, betydelig falsk positiv rate.

\* Skimmelsvampe kan ses som kontaminanter i bloddyrkningskolber. Som regel tolkes kun *Fusarium*, *Talaromyces marneffe* og til tider *Scedosporium* som mulige reelle fund.

Appendiks 3

Appendiks 3: Normalt følsomhedsmønster for de almindeligste Candida-arter			
Art	Fluconazol	Echinocandiner	Amphotericin B
<i>C. albicans</i>	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S
<i>C. dubliniensis</i>	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	I/R	S	S
<i>C. krusei</i>	R	S	S
<i>C. parapsilosis</i> *	S	(S)	S
<i>C. orthopsilosis</i>	S	(S)	S
<i>C. metapsilosis</i>	S	(S)	S

\* *C. parapsilosis* er fra naturens side mindre følsom for echinocandiner end de andre Candida-arter, men den er samtidigt så lavvirulent, at echinocandin-behandling er effektiv alligevel. Echinocandin-behandling er dog associeret med flere gennembrudsinfektioner og persistens, hvorfor fluconazol-behandling anbefales, når følsomheden er dokumenteret.