



Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII

SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), September 2008

Vorbereidingscommissie: Prof Dr B.J. Kullberg (voorzitter), Drs A.M.L. Oude Lashof (coördinator), Drs J.J.W.M. Janssen (NVvH), Dr J.F.G. Meis (NVMM), Dr S. Natsch (NVZA), Prof Dr P.E. Verweij (NVMM), Dr A. Warris (VIZ, sectie pediatrie), Dr J.W. van 't Wout (VIZ), Dr A. van Zanten (NVIC).

© 2008 SWAB
Secretariaat SWAB
AMC Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS
F4-217
Postbus 22660
1100 DD AMSTERDAM
Tel 020 566 43 80
Fax 020 697 22 86
secretariaat@swab.nl
www.swab.nl

Inhoudsopgave

Hoofdstuk 1 [Inleiding](#)

[Werkwijze en verantwoording](#)

Hoofdstuk 2 [Invasieve aspergillose](#)

[Acute invasieve pulmonale aspergillose](#)

[Overige vormen van invasieve aspergillose](#)

Hoofdstuk 3 [Candidiasis](#)

[Candidemie en acuut gedissemineerde candidiasis](#)

[Overige gelokaliseerde Candida-infecties](#)

[Orofaryngeale candidiasis](#)

Hoofdstuk 4 [Empirische en pre-emptieve antifungale therapie](#)

[Empirische therapie bij de febrile neutropenische patiënt](#)

[Pre-emptieve therapie bij aanwijzingen voor aspergillose](#)

[Empirische of pre-emptieve therapie tegen invasieve candidiasis](#)

Hoofdstuk 5 [Antifungale profylaxe](#)

[Antifungale profylaxe bij hemato-oncologische aandoeningen of stamceltransplantatie](#)

[Antifungale profylaxe bij solide-organtransplantaties](#)

[Antifungale profylaxe in de intensive care](#)

[Antifungale profylaxe bij primaire immuundeficiënties en bij neonaten](#)

Hoofdstuk 6 [Cryptokokkose](#)

[Cryptokokkenmeningitis](#)

[Overige locaties van cryptokokkeninfecties](#)

[Primaire en secundaire profylaxe](#)

Hoofdstuk 7 [Zygomycose](#)

[Therapie van zygomycose](#)

Hoofdstuk 1

Inleiding

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), opgericht door de Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) coördineert in samenwerking met het nationale Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) de activiteiten in Nederland om de kwaliteit van het antibioticagebruik te optimaliseren, de resistentieontwikkeling te beheersen en de kosten van antibioticagebruik te beperken. Door 'evidence-based' richtlijnontwikkeling biedt de SWAB aan lokale antibiotica- of geneesmiddelencommissies een leidraad bij het ontwikkelen van een op de lokale situatie afgestemd antibioticabeleid. Tevens vormen deze richtlijnen de basis voor SwabID, het 'nationale antibioticumboekje' online, dat door vele ziekenhuizen wordt gebruikt als basis voor het vaststellen en online beschikbaar stellen van de lokale antibioticum-richtlijnen in samenwerking met de SWAB.

Invasieve schimmelinfecties zijn schimmelinfecties in het bloed of normaliter steriele organen. De richtlijn omvat invasieve schimmelinfecties door *Candida* species, *Aspergillus* species, Cryptokokken en Zygomyceten. Naast invasieve infecties is ook het beleid bij orofaryngeale candidiasis in de richtlijn opgenomen. Vulvovaginale candidiasis en de dermatomycosen vallen buiten het bestek van de richtlijn. De richtlijn is van toepassing op volwassenen, kinderen en neonaten en is bedoeld voor zowel intra- als extramuraal gebruik. De leden van de commissie zijn afgevaardigden van de betrokken beroepsgroepen; de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Vereniging voor Infectieziekten, inclusief de sectie pediatrie, de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care.

Methoden

De richtlijnen werden opgesteld volgens de aanbevelingen voor evidence based richtlijnontwikkeling (EBRO) en werden getoetst aan het AGREE instrument (www.agreecollaboration.org). De richtlijnen zijn gebaseerd op een systematische review van literatuur op basis van essentiële onderzoeksvragen betreffende de behandeling van de genoemde invasieve schimmelinfecties. De conclusies en aanbevelingen in de richtlijn werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het CBO opgestelde handleiding (tabel 1.1- 1.2). Voor elk van de onderzoeksvragen werd door de hoofdauteur (AOL) een systematische review verricht waarbij op specifieke Mesh termen werd gezocht in de Pubmed database. Daarnaast werd gebruik gemaakt van de The Cochrane Library, Clinical Evidence en Sumsearch en werden bestaande richtlijnen oriënterend bestudeerd. De conceptrichtlijnen werden geredigeerd door de commissie van afgevaardigden van de betrokken beroepsverenigingen, en vervolgens ter becommentariëring voorgelegd aan de leden van de betrokken verenigingen. De definitieve versie werd goedgekeurd door het bestuur van de SWAB en de daarin afgevaardigde gemandateerde vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen.

Tabel 1.1 Mate van bewijskracht voor artikelen betreffende preventie of therapie

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 1.2. Niveau van bewijs van de conclusies

1	Een systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Een onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

SWAB richtlijn behandeling van invasieve schimmelinfecties

Hoofdstuk 2

Invasieve Aspergillose

Inleiding

Aspergillose komt vooral voor bij immuungecompromitteerde patiënten. Invasieve aspergillose manifesteert zich voornamelijk pulmonaal maar treedt ook op in de sinussen, het centraal zenuwstelsel en als hematogeen gedissemineerde infectie. Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) is een niet invasieve vorm van aspergillose en valt daarom buiten het bestek van deze richtlijn. Verschillende klassen van antifungale middelen zijn actief tegen *Aspergillus* species. Van de polyenen is conventioneel amfotericine B deoxycholaat (c-AmB) het oudste antifungale middel. Het is niet geregistreerd op basis van vergelijkende studies, maar op basis van klinische observaties en open studies. Vanwege de vele bijwerkingen van c-AmB zijn lipid geassocieerde amfotericine B (LFAB) preparaten ontwikkeld: liposomaal amfotericine B (L-AmB), amfotericine B lipid complex (ABLC) en amfotericine B colloïdale dispersie (ABCD). Van de azolen zijn oa. itraconazol, voriconazol en posaconazol actief tegen *Aspergillus* species. Een andere groep middelen met activiteit tegen *Aspergillus* betreft de echinocandinen met als preparaten caspofungine, micafungine en anidulafungine.

Om tot een optimaal behandelingsadvies voor invasieve aspergillose te komen, is het noodzakelijk een antwoord te formuleren op de hieronder genoemde kernvragen. De beantwoording ervan vormt het theoretisch kader voor een rationele behandeling.

2.1. Wat is de optimale behandeling van acute invasieve pulmonale aspergillose?

- Wat is de optimale eerstelijns therapie?
- Wat is de tweedelijns therapie bij falen of (mogelijke) toxiciteit?
- Wat is de effectiviteit van adjunctieve immunotherapie of chirurgie?
- Welke therapieduur is noodzakelijk en wat is de optimale secundaire profylaxe?

2.2. Wat is de optimale behandeling van overige vormen van invasieve aspergillose?

- Wat is de optimale behandeling van *Aspergillus* sinusitis?
- Wat is de optimale behandeling van cerebrale aspergillose?
- Wat is de optimale behandeling van chronische pulmonale aspergillose?
- Wat is de optimale behandeling van het aspergilloom?

2.1. Wat is de optimale behandeling van acute invasieve pulmonale aspergillose?

2.1.a. Wat is de optimale eerstelijns therapie?

Prospectieve gerandomiseerde studies

Er zijn 7 prospectieve gerandomiseerde studies verricht naar de behandeling van invasieve aspergillose. De meeste patiënten hadden invasieve pulmonale aspergillose, hoewel de studies zich niet tot deze lokalisatie beperkten [1-7]. Tenzij anders vermeld, worden in de beschreven studies de EORTC / MSG definities voor bewezen, waarschijnlijke en mogelijke invasieve aspergillose gebruikt [8]. De respons wordt gedefinieerd als een complete respons (resolutie van koorts en verdwijnen van symptomen en radiologische afwijkingen) of partiële respons (resolutie van koorts en tenminste stabilisatie van symptomen en radiologische afwijkingen). In enkele studies werd stabiele ziekte ook als gunstige respons beschouwd; in die gevallen is dat expliciet aangegeven.

Bowden et al. hebben in een prospectieve, dubbelblind, gerandomiseerde trial ABCD (6 mg/kg/d) vergeleken met c-AmB (1.0-1.5 mg/kg/d) voor de behandeling van invasieve aspergillose [5]. In deze studie werden 174 immuungecompromitteerde patiënten geïnccludeerd met invasieve aspergillose (113 bewezen, 43 waarschijnlijke, 18 mogelijke infecties). Uit de primaire analyse van patiënten die minimaal 7 dagen behandeld waren was er geen verschil in respons (complete en partiële respons, en stabiele ziekte): ABCD 26/50 (52.0%) vs. c-AmB 27/53 (50.9%), 95%CI -0.20 - 0.18. Ook in de intent-to-treat groep bleek dat er

geen verschil in respons was tussen beide groepen: 31/88 (35.2%) ABCD vs. 30/86 (34.9%) c-AmB, 95%CI -0.15 - 0.14. Het betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen beide succespercentages in de primaire analyse (-0.20 - 0.18) is zo groot dat non-inferioriteit van ABCD niet werd bewezen. Ook de letaliteit was niet significant verschillend (ABCD 36% vs. c-AmB 45%, $p=0.4$). Nefrotoxiciteit trad wel significant minder op in de ABCD groep (25% vs. 49%, $p=0.002$). De infusiegerelateerde toxiciteit was hoger in de ABCD groep (koorts 27% vs. 16%, $p=0.01$ en koude rillingen 53% vs. 30%, $p=0.002$).

Leenders et al. [2] vergeleken in een open gerandomiseerde studie L-AmB (5 mg/kg/d) met c-AmB (1 mg/kg/d) bij 106 patiënten met een scala van bewezen, waarschijnlijke of door de clinicus vermoede invasieve schimmelinfecties. In de laatste groep vielen patiënten met onbegrepen koorts en een afwijking op de thoraxfoto. In de totale populatie met verschillende aangetoonde of vermoede verwekkers ($n=66$) was er weliswaar een significant voordeel voor L-AmB, maar in de groep van 55 patiënten met bewezen of vermoede invasieve aspergillose was er geen significant verschil tussen beide armen (respons op 'end of therapy' (EOT), L-AmB 11/26 (42%) vs. 6/29 (21%), $p=0.14$). Nefrotoxiciteit trad significant minder op in de L-AmB groep aan het einde van therapie (11.5% vs. 40.7%, $p<0.001$).

Opmerking: In deze studie werden niet de EORTC/MSG criteria voor bewezen of waarschijnlijke invasieve infecties gebruikt; patiënten met onbegrepen koorts voldeden ook niet aan de EORTC/MSG definitie van mogelijke infectie [8]. De uitkomsten in de groep met bewezen aspergillose werden niet vermeld.

In 1998 werd door de EORTC Invasive Fungal Infections Group een prospectieve, dosisvergelijkende studie tussen L-AmB 1 mg/kg/dag en 4 mg/kg/d [3] gepubliceerd waarin 120 patiënten met neutropenie ($PMN < 1000 \times 10^6/l$) door conventionele chemotherapie of beenmergtransplantatie en bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose werden geïnccludeerd. In de subset van evalueerbare patiënten ($n=87$) was er geen verschil in klinische (L-AmB1 64% vs. L-AmB4 48%, $p=0.14$) en radiologische respons (58% vs. 54%, $p=0.69$) tussen de 2 groepen. Ook de letaliteit ten gevolge van invasieve aspergillose na 6 maanden was gelijk (22% vs. 20%). Het benodigde patiënten (104) om een verschil in effectiviteit tussen beide armen aan te tonen werd niet bereikt.

In een recente studie is L-AmB 3 mg/kg/d vergeleken met 10 mg/kg/d bij 201 patiënten met een bewezen of waarschijnlijke invasieve filamenteuze schimmelinfectie [6]. 14 Dagen na start van de behandeling werd de studiedosering gevolgd door een consolidatiebehandeling van 3 mg/kg/d. Van de 201 patiënten had 97% een invasieve aspergillose. Er was geen verschil in respons aan het eind van de behandeling tussen de twee groepen (L-AmB3 50% vs. L-AmB10 46%, $p>0.05$) en geen verschil in overleving na 12 weken (72% vs. 59%, $p=0.09$). Wel was er meer toxiciteit in de 10mg/kg/d groep; nefrotoxiciteit (L-AmB3 14% vs. L-AmB10 31%, $p<0.01$) en hypokaliëmie < 3.0 mmol/l (16% vs. 30%, $p<0.02$).

In een kleine gerandomiseerde studie werd c-AmB (0.5-1 mg/kg/d) vergeleken met de combinatie van c-AmB (0.5-1 mg/kg/d) en flucytosine (5-FC, 150 mg/kg/d) bij 18 neutropenische patiënten met een bewezen invasieve aspergillose [7]. De respons was 1/9 in de monotherapiegroep en 2/9 in de groep behandeld met c-AmB + 5-FC.

In een gerandomiseerde vergelijkende studie bij 32 neutropenische patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties [1] werd itraconazol (orale capsules 2 dd 200mg) vergeleken met c-AmB (0.6 mg/kg/d). De grootste beperking was de toediening van orale medicatie bij neutropenische patiënten met mucositis en onzekere resorptie, waardoor slechts een geselecteerde groep werd geïnccludeerd. Bij de patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose ($n=13$) was de respons 75% (6/8) met itraconazol en 40% (2/5, $p=0.21$) met c-AmB.

Opmerking: De commissie merkt op dat na het voltooiën van deze studie itraconazol ter beschikking is gekomen in een orale oplossing, met een betere resorptie. Hiermee is echter geen prospectief onderzoek naar de behandeling van invasieve aspergillose verricht.

In een gerandomiseerde, open label studie werd voriconazol (4mg/kg 2 dd iv of 2 dd 200mg po) vergeleken met c-AmB (1.0-1.5 mg/kg/d) voor de behandeling van invasieve aspergillose bij 277 immuungecompromitteerde patiënten, met bewezen ($n=108$) of waarschijnlijke ($n=169$) acute invasieve aspergillose, bij zowel pulmonale als extrapulmonale infecties [4]. De diagnose (bewezen vs. waarschijnlijke aspergillose) en de respons werden vastgesteld door een geblindeerde 'data review committee'. Het succespercentage na 12 weken was 52.8% in de voriconazolarm vs. 31.6% in de c-AmB-arm (verschil 21.2%; 95%CI, 10.4 - 32.9). Op grond van het betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen de succespercentages is voriconazol significant superieur ten opzichte van de standaardbehandeling met c-

AmB. De overleving na 12 weken was 70.8% (vori) vs. 57.9% (c-AmB, hazard ratio (HR) 0.59; 95%CI, 0.4 - 0.88, $p=0.02$). Het gunstig effect van voriconazol was onafhankelijk van de lokalisatie of zekerheid van diagnose: het succespercentage was 54.5% (vori) vs. 34.2% (c-AmB) bij pulmonale infecties en 42.9% vs. 12.5% bij extrapulmonale infecties. Bij patiënten met bewezen aspergillose (“proven” volgens de EORTC/MSG criteria) was het succespercentage 44.8% (vori) vs. 19.5% (c-AmB) en bij patiënten met een waarschijnlijke infectie (“probable”) 59.7% vs. 37.0%. Deze resultaten zijn in overeenstemming met die van een eerdere open, niet vergelijkende studie met voriconazol bij patiënten met invasieve aspergillose [9].

In de hierboven beschreven trial door Herbrecht et al. kon bij intolerantie voor of falen van de gerandomiseerde studiemedicatie de behandeling vervolgd worden met andere, geregistreerde antifungale therapie (“other licensed antifungal therapy”, OLAT)[10]. Bij patiënten die gerandomiseerd werden naar c-AmB moest significant vaker de studiemedicatie gestaakt worden en vervangen door OLAT, in totaal 80% (107/133, c-AmB) vs. 36% (vori, 52/144; $p<0.001$). Redenen hiervoor waren zowel intolerantie (16/144, vori vs. 72/133, c-AmB) als falen (19/144 vs. 21/133). Bij patiënten die oorspronkelijk c-AmB kregen gevolgd door OLAT (meestal LFAB) was de uiteindelijke respons slechts 19% onder patiënten met initieel falen op c-AmB en 38% van patiënten met intolerantie voor c-AmB. Dit suggereert dat initiële behandeling met c-AmB, ook indien gevolgd door LFAB, gepaard gaat met een lage respons.

Retrospectief onderzoek met historische controles

Eerstelijns therapie met ABLC in 12 levertransplantatiepatiënten met invasieve aspergillose werd vergeleken met een historisch cohort van 29 patiënten behandeld met c-AmB [11]. De letaliteit bedroeg 33% in de ABLC groep en 83% ($p=0.006$) in de historische c-AmB groep. Ofschoon de criteria voor bewezen invasieve aspergillose niet werden gerapporteerd, wordt gesuggereerd dat de letaliteit bij patiënten met bewezen invasieve aspergillose 25% (1/4) was in de ABLC groep en 100% (11/11) in de c-AmB groep.

White et al. vergeleken ABCD (2-6 mg/kg/d) voor de behandeling van invasieve aspergillose bij 82 hematologische of oncologische patiënten met een cohort van 261 historische controles behandeld met c-AmB [12]. De respons was 48.8% (ABCD) versus 23.4% c-AmB, $p<0.001$. De letaliteit was 50% (ABCD) vs. 71.6% (c-AmB, $p<0.001$). Nefrotoxiciteit trad minder vaak op in patiënten behandeld met ABCD (8.2%) dan in het cohort behandeld met c-AmB (43.1%, $p<0.001$).

Singh et al. vergeleken de combinatie voriconazol en caspofungine als primaire therapie voor bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose (volgens de EORTC/MSG definities) bij 40 orgaantransplantatiepatiënten in een prospectieve multicenter studie met een historisch cohort ($n=47$) behandeld met lipid-geassocieerde formuleringen van amfotericine B (LFAB) [13]. De overleving na 90 dagen was voor de combinatiegroep 67.5% vs. 51% voor de controlegroep ($p=0.117$). De respons aan het einde van therapie was 70% in de combinatiegroep en 51% ($p=0.08$) in de historische controlegroep.

Opmerking: Doordat gebruik is gemaakt van een historische controlegroep kunnen uit deze studies geen definitieve conclusies worden getrokken.

Kontoyannis et al. vergeleken retrospectief een groep van 11 patiënten met hematologische maligniteiten en invasieve aspergillose die primair de combinatie LFAB en itraconazol (200mg susp of iv) kregen met 101 patiënten die primair met monotherapie LFAB werden behandeld [14]. Alleen patiënten die minimaal 7 dagen behandeld waren werden geëvalueerd. De respons aan het eind van therapie - gedefinieerd als verdwijnen of sterke verbetering van invasieve aspergillose, gecombineerd met een verbetering van radiologische afwijkingen van 75% - was nihil in de combinatiegroep vs. 10% (10/101) in de LFAB-groep. Letaliteit na 2 weken (18% vs. 13%) en na 4 weken (36% en 34%) was gelijk tussen beide groepen.

Niet vergelijkende, retrospectieve studies

In twee analyses zijn retrospectief de door de fabrikant verzamelde gegevens over de primaire behandeling van invasieve aspergillose met lipide formuleringen van amfotericine B gerapporteerd [15, 16]. In een case-serie van 5 patiënten met invasieve aspergillose die primair met L-AmB behandeld werden, hadden 4 van de 5 patiënten een goede respons [16]. De primaire behandeling met ABLC van 139 patiënten met invasieve aspergillose (niet volgens de EORTC/MSG criteria) werd beschreven in de zogenaamde CLEAR studie. De respons was 46.8% [15]. *Opmerking:* De effectiviteit is alleen beoordeeld in patiënten die minimaal 4 giften ABLC kregen, hetgeen een vertekend beeld geeft van de werkelijke respons in alle behandelde patiënten, de (modified) intent-to-treat groep met minimaal 1 gift ABLC.

In een recente studie zijn 41 neutropenische patiënten met invasieve aspergillose beschreven die zijn behandeld met caspofungine (oplaaddosis 70 mg/d, gevolgd door 50mg/d iv). In de subgroep van 12 patiënten met caspofungine als primaire therapie was de respons 41.7% [17].

Kontoyannis et al. hebben 17 patiënten die primaire therapie met L-AmB en caspofungine kregen en 31 patiënten bij wie caspofungine aan L-AmB werd toegevoegd vanwege ineffectiviteit (salvage therapie) beschreven [18]. In totaal was de respons bij bewezen of waarschijnlijke infectie 21.7% (5/23), bij primaire combinatietherapie was dit 33% (2/6) en bij salvage combinatie therapie 17.6% (3/17). Bij de 25 patiënten met een mogelijke invasieve aspergillose was de respons 60%.

Primaire therapie bij kinderen

De meeste studies voor de behandeling van invasieve aspergillose zijn uitgevoerd bij volwassenen of kinderen > 12 jaar. In de studie van Herbrecht et al. werden kinderen vanaf 12 jaar geïncludeerd [4]. Helaas zijn er in deze studie geen resultaten weergegeven van de effectiviteit in de verschillende leeftijdscategorieën. Een aantal studies zijn verricht bij neonaten, kinderen en adolescenten met invasieve aspergillose [19-24]. Geen van deze studies zijn gecontroleerd uitgevoerd; het betreffen compassionate use of salvagetherapie studies, zowel prospectief [19, 23] als retrospectief [20-22, 24].

Wiley et al. beschreven retrospectief de respons van 69 kinderen (< 20 jr.) met invasieve aspergillose die gedurende minimaal 4 dagen behandeld werden met ABLC [24]. De respons was 39%, waarbij niet is vermeld hoeveel patiënten primaire therapie kregen, en hoeveel (waarschijnlijk de meerderheid) salvagetherapie.

Opmerking: Gegevens over primaire therapie met ABLC bij kinderen zijn derhalve niet gepubliceerd. Bovendien werd in deze laatste studie geen "(modified) intent to treat" respons gerapporteerd, maar een subgroep die minimaal 4 dagen met ABLC waren behandeld, hetgeen een vertekend beeld kan geven.

Conclusies vraag 2.1.a. Eerstelijns therapie voor acute invasieve aspergillose

Conclusie 1	Het is niet aangetoond dat LFAB (ABCD en L-AmB), de combinatie c-AmB met 5-FC of itraconazol even effectief zijn of beter dan c-AmB voor de primaire behandeling van invasieve aspergillose. Wel veroorzaken LFAB minder toxiciteit.
Niveau 2	Bowden, 2002 [5](A2); White, 1997 [12](B); Leenders, 1998 [2](B); Ng, 1995 [16](C); Verweij, 1994 [7](B); Van 't Wout, 1991 [1](B)
Conclusie 2	Er is geen verschil in effectiviteit of letaliteit aangetoond in de behandeling van invasieve aspergillose met 3 mg/kg/d L-AmB vs. 10 mg/kg/d L-AmB. Van een lagere dosering (1 mg/kg) is niet aangetoond dat het even effectief is als 4 mg/kg/d L-AmB.
Niveau 1	Ellis, 1998 [3](A2); Cornely, 2005 [6](A2)
Conclusie 3	Het is niet aangetoond dat caspofungine, ABLC of combinatietherapie caspofungine/L-AmB ten minste even effectief zijn als voriconazol of c-AmB in de primaire behandeling van invasieve aspergillose.
Niveau 3	Linden, 2003 [11](B); Chandrasekar, 2005 [25](C); Betts, 2006 [17](C); Kontoyannis, 2003 [18](C)
Conclusie 4	Voriconazol is voor de behandeling van invasieve aspergillose superieur ten opzichte van c-AmB.
Niveau 3	Herbrecht, 2002 [4] (A2)
Conclusie 5	Een 'step-up' beleid met initieel c-AmB gevolgd door een tweedelijns middel bij falen leidt tot slechtere resultaten dan primaire therapie met voriconazol
Niveau 3	Patterson, 2005 [10](A2); Denning, 2002 [9](C)
Conclusie 6	Het is niet aangetoond dat combinatietherapie voriconazol/caspofungine of itraconazol/LFAB even effectief is of beter dan monotherapie met LFAB voor de behandeling van invasieve aspergillose.
Niveau 3	Singh, 2006 [13](B); Kontoyannis, 2005 [14](B)
Conclusie 7	Ondanks het ontbreken van gerandomiseerde vergelijkende trials verricht bij kinderen met invasieve aspergillose zijn ABLC en voriconazol de meest toegepaste behandelingen voor kinderen met invasieve aspergillose.
Niveau 3	Walsh, 2002 [21](C) Wiley, 2005 [24](C).

Overige overwegingen

Voor de behandeling van invasieve aspergillose is voriconazol superieur ten opzichte van c-AmB. Formeel is de waarde van andere middelen, zoals LFAB, echinocandinen, itraconazol (intraveneus of als orale solutie) of posaconazol niet onderzocht. De commissie acht derhalve voriconazol de eerste keus bij bewezen waarschijnlijke of mogelijke invasieve aspergillose. Enkele van de andere middelen komen in aanmerking als tweedelijns therapie bij vermoeden van toxiciteit door of falen op voriconazol.

Ofschoon er geen gegevens bekend zijn over de respons van kinderen met invasieve aspergillose behandeld met ABLC als primaire therapie, is de ervaring met dit middel bij kinderen relatief groot [24]. De commissie wijst op het ontbreken van gepubliceerde effectiviteitsgegevens van ABLC voor deze indicatie, en acht daarom voriconazol, waarvan de effectiviteit bij volwassenen is bewezen, een rationele eerste keus.

Voriconazol is niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Er zijn aanwijzingen dat de individuele variatie in de farmacokinetiek van voriconazol, posaconazol en itraconazol een belangrijke invloed kunnen hebben op het behandelingsresultaat. Over de noodzaak van concentratiebepalingen ('therapeutic drug monitoring') bestaat geen consensus. De commissie geeft in overweging monitoring toe te passen afhankelijk van de individuele patiëntkarakteristieken, comedicatie en behandelindicatie, in het bijzonder bij toxiciteit of falen van de therapie.

Aanbeveling 1	Het wordt aanbevolen patiënten met acute invasieve aspergillose primair te behandelen met voriconazol.
Aanbeveling 2	Het wordt aanbevolen kinderen met acute invasieve aspergillose primair te behandelen met voriconazol. Als alternatief kan ABLC worden overwogen.

2.1.b. Tweedelijns therapie bij falen

Onder "salvage"-therapie wordt die therapie verstaan die gegeven wordt als patiënten hebben gefaald op eerstelijns therapie, te veel toxiciteit van de eerstelijns therapie ondervonden, of vanwege bepaalde redenen (zoals nierinsufficiëntie) niet met de eerstelijns therapie behandeld konden worden. Er zijn geen dubbelblinde, gecontroleerde studies verricht in deze patiëntencategorie.

Vergelijkende studies bij salvagetherapie

In een open studie werd posaconazol onderzocht als salvage therapie voor de behandeling van 107 patiënten met invasieve aspergillose (proven of probable volgens EORTC/MSG criteria) refractair (na minimaal 7 dagen therapie, 88%) of intolerant (12%) voor conventionele antifungale therapie [26]. Deze groep werd vergeleken met 86, deels historische, controles met invasieve aspergillose refractair (79%) of intolerant (21%) voor voorgaande therapie. Alleen in de controlegroep werden patiënten uitgesloten die initieel waren behandeld met voriconazol of echinocandinen of niet evalueerbaar waren. De respons aan het einde van therapie was 42% (45/107, posaconazol) vs. 26% (22/86, controles; OR 2.11; 95%CI, 1.14-3.92; $p=0.018$). Bij patiënten die faalden op voorgaande therapie was de respons 43% (40/94, posaconazol); bij patiënten die intolerant waren voor eerdere therapie was dit 38% (5/13). De respons in de posaconazolgroep (42%) was niet significant verschillend van die bij patiënten in de controlegroep die toentertijd niet geregistreerde middelen (voriconazol of echinocandinen) kregen als salvage therapie (31%, $p=0.22$).

Prospectieve niet-vergelijkende studies

ABLC (5 mg/kg/d) werd onderzocht in een grote open-label salvagestudie bij 556 patiënten met een bewezen of waarschijnlijke invasieve schimmelinfectie (EORTC/MSG criteria), die refractair of intolerant waren voor de eerstelijns antifungale therapie (zonder voriconazol) [27]. Er werd slechts over 291 patiënten gerapporteerd die voldeden aan criteria voor evaluatie (ten minste 4 dagen ABLC gehad en voldoende follow-up). De respons op salvagetherapie in de subgroep met invasieve aspergillose was 42% (55/130). *Opmerking:* De respons in de subgroepen met salvagetherapie wegens toxiciteit dan wel wegens falen op eerdere therapie werd niet vermeld, en evenmin de resultaten voor de volledige intent-to-treat (ITT) populatie.

In een prospectieve open-label studie werd salvage therapie met ABCD onderzocht bij patiënten met hetzij nierinsufficiëntie ten gevolge van c-AmB of preëxistente nierinsufficiëntie [28]. Zestien patiënten met invasieve aspergillose (volgens de destijds geldende IDSA/FDA definitie) werden geëvalueerd met een respons van 62.5% (10/16). *Opmerking:* Dit lijkt een zeer goede respons, doch alleen de patiënten die

minimaal 7 dagen werden behandeld zijn geëvalueerd voor effectiviteit. De uitkomsten van behandeling van de slechtste patiënten werd hierdoor niet gerapporteerd.

De EORTC heeft liposomaal nystatine (4mg/kg/d) in een prospectieve salvage trial bestudeerd bij 26 patiënten met bewezen (n=3) of waarschijnlijke (n=23) invasieve aspergillose die refractair (n=24) of intolerant (n=2) waren voor amfotericine B preparaten. De respons onder 25 evalueerbare patiënten was 28% [29].

Caillot et al. beschreven 31 immuungecompromitteerde patiënten met invasieve pulmonale aspergillose die werden behandeld met intraveneus itraconazol. De behandeling kon worden voortgezet met itraconazol capsules per os. De totale respons was 38.7%. Bij de subgroep van 21 patiënten die hadden gefaald op amfotericine B was de respons 52% [30].

Voriconazol als salvage therapie is door Perfect et al. bij 142 patiënten met invasieve aspergillose prospectief bestudeerd [31]. De respons was 43.7%; patiënten die faalden op voorgaande therapie hadden een respons van 41% (44/107) en bij preëxistente nierinsufficiëntie of intolerantie voor voorgaande antifungale therapie was de respons 51% (18/35). Denning et al. beschreven bij 56 patiënten met acute invasieve aspergillose behandeld met voriconazol salvage therapie een respons van 37.5% (21/56) [9].

Maertens et al. beschreven caspofungine als salvagetherapie bij 83 patiënten met invasieve aspergillose die faalden op (n=71) of intolerant waren (n=12) voor c-AmB, in een prospectieve, open, niet-vergelijkende multicenter studie [32]. Aan het einde van therapie was de totale respons 44.6%. Bij patiënten die faalden op voorgaande therapie was de respons 39.4% en bij patiënten die intolerant waren voor eerdere therapie 75%. Daarnaast beschreef de fabrikant van caspofungine salvagetherapie met dit middel bij 45 patiënten met invasieve aspergillose die gefaald hadden op amfotericine B [33]. De totale respons was 44%. In een recente studie door Betts et al. werden 29 neutropenische patiënten met invasieve aspergillose met caspofungine salvage therapie behandeld, met een respons van 37.9% [17].

Retrospectieve studies

Twaalf patiënten met een bewezen invasieve aspergillose werden behandeld met salvagetherapie L-AmB [16]. Drie van de 12 patiënten kregen salvage therapie wegens falen van c-AmB (respons 1/3), de overigen wegens nierinsufficiëntie of bijwerkingen van diverse antifungale middelen (respons 5/9). De totale respons was 50% (6/12). In een studie door Mills et al. was bij 57 patiënten met neutropenie en L-AmB salvage-therapie voor invasieve aspergillose de respons 56.1% [34]. De respons bij falen op voorgaande antifungale therapie was 68% in vergelijking met 49% bij intolerantie voor de voorgaande therapie vanwege nierinsufficiëntie of toxiciteit.

Chandrasekar et al. beschreven 398 patiënten behandeld met ABLC wegens invasieve aspergillose waarbij andere dan de EORTC/MSG criteria werden gehanteerd [25]. De effectiviteit werd na minimaal 4 giften ABLC bij 368 patiënten beoordeeld. De 216 patiënten behandeld met ABLC salvage therapie hadden een respons van 43.5%. De respons bij falen op voorgaande therapie was 38% (60/157), bij nierinsufficiëntie of intolerantie voor primaire therapie 57.6% (34/59). *Opmerking:* Belangrijk is dat niet over de (M)ITT populatie doch slechts over een per-protocol cohort werd gerapporteerd.

Stevens et al. beschreven bij een cohort van 125 patiënten met invasieve aspergillose die behandeld werden met oraal itraconazol (capsules) een respons van 63.2% [35]. Er zou geen significant verschil zijn in respons tussen de salvagetherapiegroep (n=112) en de primaire-therapiegroep (n=13). *Opmerking:* Het gebruik van oraal itraconazol heeft waarschijnlijk plaatsgevonden in een geselecteerde subgroep van minder ernstig zieke patiënten.

Combinatietherapie is in een aantal studies onderzocht als tweedelijns therapie [10, 13, 14, 18, 36, 37]. Marr et al. hebben retrospectief 31 patiënten met invasieve aspergillose die in de periode 1997-2001 behandeld waren met voriconazol als salvage therapie vergeleken met 16 patiënten die de combinatie voriconazol en caspofungine kregen als salvage therapie in 2001-2003 [36]. In een regressiemodel was de letaliteit na 90 dagen lager in de combinatietherapiegroep (p=0.048), evenals de letaliteit direct toegeschreven aan invasieve aspergillose (p=0.024). Doordat gebruik is gemaakt van een historische controlegroep kunnen uit deze studie geen definitieve conclusies worden getrokken.

In de salvagetherapie-studie door Aliff et al. werden patiënten met acute leukemie en bewezen of mogelijke invasieve pulmonale aspergillose behandeld met L-AmB en caspofungine [37]. De respons was 60% (48/60), bij de 6 patiënten met een bewezen invasieve aspergillose 83% (5/6).

Salvagetherapie bij kinderen

Walsh et al. vonden in een compassionate use salvage studie met voriconazol (2 dd 4mg/kg/d) als primaire therapie bij 42 immuungecompromitteerde kinderen (leeftijd 8.2 jaar; range 9 mnd-15 jaar) met invasieve aspergillose een respons van 43% [21]. Voriconazol salvagetherapie (4mg/kg/d, 2 dd) is ook retrospectief in een kleine serie met 7 patiënten (leeftijd 2-13 jr.) door Cesaro et al. beschreven [22]. De respons was 43% (3/7). Alle patiënten waren langdurig behandeld met L-AmB (mediaan 6 weken, range 2-18).

Walsh et al. bestudeerden de effectiviteit van ABLC (5.0 mg/kg/d) in een open-label salvage studie bij een subgroep van 25 jonge patiënten met bewezen invasieve aspergillose [19]. De leeftijd van de totale studiegroep (n=111) was 9.3 jr., (range 21 dgn-16 jaar), het betrof grotendeels patiënten met hematologische maligniteiten (80%). Bij patiënten die minimaal 4 dagen ABLC hadden gekregen was de respons 56% (14/25) [19]. Wiley et al. beschreven retrospectief de respons van 69 kinderen (< 20 jr.) met invasieve aspergillose die gedurende minimaal 4 dagen behandeld werden met ABLC [24]. De respons was 39%, waarbij niet is vermeld of patiënten primaire therapie of salvagetherapie kregen. *Opmerking:* Het is aannemelijk dat de patiëntengroepen van beide laatstgenoemde studies overlappen [19, 24]. In deze studies werd geen "(modified) intent to treat" respons gerapporteerd, maar een subgroep die minimaal 4 dagen met ABLC waren behandeld, hetgeen een vertekend beeld kan geven.

Een retrospectieve Franse studie beoordeelde de uitkomsten van 23 kinderen (≤ 18 jr.) met bewezen invasieve aspergillose die behandeld werden met ABLC (5mg/kg/d) als salvage therapie na c-AmB [20]. De respons was 78% (18/23), echter 3 patiënten kregen een recidief.

Combinatietherapie van caspofungine (50 mg/d) en L-AmB (5-6 mg/kg/d) gevolgd door voriconazol werd prospectief bestudeerd in 10 patiënten (mediaan 13 jr., 6-24 jr.) met invasieve schimmelinfecties en een hematologische maligniteit, van wie 8 patiënten een bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose hadden [23]. De effectiviteit werd geëvalueerd bij patiënten die minimaal 7 dagen combinatietherapie hadden gekregen. De respons van combinatietherapie L-AmB en caspofungine was 50% (4/8). Alle 8 patiënten die voriconazol kregen na de combinatietherapie waren 125 dagen (mediaan) na einde van therapie nog in leven.

Conclusies vraag 2.1.b. Salvagetherapie voor acute invasieve aspergillose

Conclusie 8 In geen enkele studie is aangetoond dat een specifieke antifungale salvagetherapie (of combinatie van 2 middelen) vergelijkbaar of beter is dan andere antifungale salvagetherapie voor acute invasieve aspergillose.

Conclusie 9 Het is niet aangetoond dat liposomaal nystatine geschikt is als salvagetherapie.

Overige overwegingen

Bij het falen van primaire antifungale therapie voor invasieve aspergillose dient een aantal oorzaken te worden overwogen. Ten eerste kan sprake zijn van een infectie met een zygomycet, al dan niet in combinatie met *Aspergillus* species. Ten tweede kan sprake zijn van een *Aspergillus* species dat intrinsiek minder gevoelig is voor bepaalde antifungale middelen. Zo is van *Aspergillus terreus* bekend dat het verminderd gevoelig is voor (liposomale formuleringen van) amfotericine B [38, 39]. Ten derde komt resistentie voor één of meerdere azolen voor bij *A. fumigatus* [40]. Daarom dienen bij falen van therapie *Aspergillus* species en gevoeligheid van de stam bepaald te worden.

Aanbevelingen

Er zijn geen prospectieve vergelijkende studies verricht naar de optimale salvage therapie voor invasieve aspergillose. Op grond van de beschikbare data komt de commissie tot de volgende aanbevelingen:

Aanbeveling 3	Bij falen van een eerstelijns therapie voor (vermoede) aspergillose dient de oorzaak van falen te worden nagegaan. Met name resistentie van <i>Aspergillus</i> species of een (dubbel)infectie met zygomyceten dienen te worden overwogen. Wanneer deze beide redelijkerwijs zijn uitgesloten, acht de commissie voriconazol eerste keus als salvagetherapie voor patiënten die een amfotericine B - of echinocandinepreparaat kregen als eerstelijns therapie.
----------------------	---

Aanbeveling 4	Bij falen op voriconazol acht de commissie het van primair belang resistentie en een (meng)infectie met zygomyceten uit te sluiten. Met het oog op deze differentiële diagnose wordt L-AmB als eerste keus beschouwd. Als tweede keus kan caspofungine worden overwogen, mits zygomycose is uitgesloten, en geen sprake is van een intracerebrale aspergillose.
Aanbeveling 5	Ofschoon enkele series met retrospectieve controles een gunstig resultaat beschrijven van combinatietherapie van voriconazol en caspofungine, acht de commissie het gebruik van combinatietherapie onvoldoende onderzocht.
Aanbeveling 6	Op grond van de gegevens bij volwassenen en kinderen > 12 jaar wordt voor kinderen vanaf 2 jaar voriconazol aanbevolen. Als alternatief komt ABLC in aanmerking.

2.1.c. Adjunctieve immunotherapie en chirurgie

Adjunctieve immunotherapie

Hoewel interferon (IFN)- γ is onderzocht als profylaxe bij patiënten met chronische granulomateuze ziekte (CGD)[41] zijn er geen gecontroleerde trials verricht waarbij adjunctieve therapie met IFN- γ werd onderzocht voor de behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten met CGD. Op grond van theoretische overwegingen wordt bij patiënten met CGD met invasieve aspergillose door vele experts IFN- γ toegevoegd aan de antifungale therapie.

Safdar et al. onderzochten retrospectief het effect van toevoeging van IFN- γ (50 μ g subcutaan om de dag) aan antifungale therapie bij patiënten met een hematopoëtische stamceltransplantatie met invasieve schimmelinfecties die niet voldoende repondeerden op alleen antimycotica [42]. Zesentwintig van de 32 patiënten hadden een invasieve aspergillose. De respons was 43.8% (7/16) bij de waarschijnlijke en bewezen invasieve aspergillose. De letaliteit was 53.8% [42].

Chirurgie

In een Franse studie werd het effect van agressieve chirurgie bij de behandeling van invasieve pulmonale aspergillose bij 26 neutropenische patiënten beschreven [43]. Bij deze patiënten werd vóór het optreden van een volgende neutropenische periode hetzij ter preventie van massale hemoptoe door arteriële invasie een resectie van de aspergillusmassa uitgevoerd, hetzij vanwege een diagnostische open-longbiopsie een longresectie uitgevoerd, met een succespercentage van 84%. Alle patiënten werden reeds preoperatief medicamenteus behandeld met een amfotericine B preparaat, itraconazol of een combinatie. Tevens werd in twee series [44, 45] een groep patiënten beschreven met vroege chirurgische interventie bij invasieve pulmonale aspergillose. Bij 27 resp. 16 beschreven patiënten was de overleving 70% resp. 69%. Door het ontbreken van een controlegroep zijn uit deze series geen conclusies te trekken.

Conclusies vraag 2.1.c. Immunotherapie en chirurgie bij acute invasieve aspergillose

Conclusie 10	Het is niet aangetoond dat toevoeging van IFN γ aan antifungale therapie bij hematologische patiënten met invasieve aspergillose zinvol is.
Niveau 3	Safdar, 2005 [42](C)
Conclusie 11	Het is niet aangetoond dat chirurgie in combinatie met medicamenteuze therapie even effectief of beter is dan antifungale therapie alleen.
Niveau 3	Caillot, 2001 [43](C); Reichenberger, 1998 [44](C); Robinson, 1995 [45](C)

Aanbeveling 7	Ondanks het ontbreken van formele studies acht de commissie toevoegen van IFN γ aan de conventionele antifungale therapie te overwegen bij CGD-patiënten met invasieve aspergillose.
Aanbeveling 8	Chirurgische resectie van invasieve pulmonale aspergillose kan overwogen worden, in het bijzonder bij aanwijzingen voor arteriële invasie en risico op longbloeding.

2.1.d. Welke therapieduur is noodzakelijk en wat is de optimale secundaire profylaxe?

In het algemeen wordt invasieve pulmonale aspergillose primair 6 tot 12 weken behandeld. Het besluit te stoppen met therapie dient genomen te worden op geleide van de klinische respons, de kweken, en de evolutie van de afwijkingen op de CT-scan. Bij persisterende immuunsuppressie kan na het staken van de primaire behandeling onderhoudstherapie worden overwogen. Bij neutropenische patiënten geldt dezelfde behandelingsduur, doch nooit korter dan tot 2 weken na herstel van de neutropenie [46].

Onder secundaire profylaxe wordt een preventieve behandeling verstaan na een eerder doorgemaakte invasieve aspergillose, in het bijzonder tijdens (hernieuwde) periodes van immuunsuppressie.

In een EORTC-studie werd de uitkomst van stamceltransplantatie bij patiënten met een doorgemaakte invasieve aspergillose onderzocht. Bij 48 patiënten met een doorgemaakte invasieve aspergillose (10 bewezen, 38 waarschijnlijke) werd na mediaan 3 maanden een stamceltransplantatie verricht [47]. 41 van de 48 patiënten kregen ten tijde van de transplantatie secundaire antifungale profylaxe. De letaliteit was 48% (23/48). In totaal hadden 16 patiënten (33%) een recidief van invasieve aspergillose met een mediaan van 3 maanden (range 0-120 dagen) na BMT, van wie 14 patiënten overleden.

Naar secundaire profylaxe van invasieve pulmonale aspergillose zijn geen prospectieve studies verricht. Wel is in een kleine serie bij 10 patiënten met leukemie en een doorgemaakte invasieve aspergillose voriconazol (400mg/d) langdurig gecontinueerd opdat chemotherapie en allogene beenmergtransplantatie niet uitgesteld werden [48]. Geen van de patiënten kreeg een recidief en voriconazol werd redelijk goed verdragen.

Overige overwegingen

De keuze van het antifungale middel voor secundaire profylaxe van invasieve aspergillose is niet onderzocht. Op grond van de voorkeur voor posaconazol als primaire profylaxe (zie hoofdstuk 5.1) en voriconazol voor primaire therapie, acht de commissie deze twee middelen primair in aanmerking te komen voor secundaire profylaxe.

Conclusies vraag 2.1.d. Therapieduur en secundaire profylaxe

Conclusie 12	De duur van antifungale therapie is niet onderzocht. In het algemeen wordt 6-12 weken behandeld.
Niveau 4	Singh, 2003(D) [46]
Conclusie 13	Bij recidief invasieve aspergillose ten tijde van een BMT is de letaliteit hoog.
Niveau 3	Offner, 1998(C) [47].
Conclusie 14	Het is niet aangetoond dat secundaire profylaxe een recidief van invasieve aspergillose voorkomt.
Niveau 3	Cordonnier, 2004 (C) [48], Offner, 1998 (C) [47].

Aanbeveling 9	De behandelingsduur van patiënten met acute invasieve pulmonale aspergillose is afhankelijk van het klinisch beloop, de kweken en de evolutie van de afwijkingen op de CT-scan. De therapieduur is tenminste 6 tot 12 weken, en bij neutropenische patiënten bovendien nooit korter dan 2 weken na herstel van de neutropenie.
Aanbeveling 10	Ondanks het ontbreken van studies acht de commissie secundaire profylaxe aangewezen na recent doorgemaakte invasieve aspergillose bij patiënten die nieuwe immuunsuppressieve behandeling ondergaan (b.v. HSCT) of een specifieke primaire immuundeficiëntie hebben (b.v. CGD). Als orale profylaxe komen voriconazol of posaconazol in aanmerking.

2.2. Wat is de optimale behandeling van overige vormen van invasieve aspergillose sinusitis, cerebrale aspergillose, chronische pulmonale aspergillose en het aspergilloom?

Er zijn geen prospectieve vergelijkende studies verricht naar specifieke vormen van invasieve aspergillose, zoals invasieve sinusitis en cerebrale aspergillose.

In de eerder genoemde vergelijkende studie tussen voriconazol en amfotericine B hadden patiënten met extrapulmonale lokalisaties van invasieve aspergillose een respons van 42.9% in de voriconazol arm vs.

12.5% in de c-AmB arm ($p < 0.05$), dus globaal vergelijkbaar met de uitkomsten in de patiënten met invasieve pulmonale aspergillose [4]. Bij gebrek aan meer gedetailleerde gegevens lijkt voriconazol op grond van deze studie dus superieur aan c-AmB voor invasieve extrapulmonale aspergillose. In de overige vergelijkende studies zijn geen gegevens over extrapulmonale invasieve aspergillose vermeld [3, 5, 12].

Aspergillus sinusitis

Een belangrijk onderscheid dient gemaakt te worden tussen invasieve en niet-invasieve *Aspergillus* sinusitis. Invasieve *Aspergillus* sinusitis ontstaat meestal in de immuungecompromitteerde patiënt en presenteert zich met acuut ontstane koorts, mucosale ulceraties in de neus, epistaxis, hoesten, aangezichtspijn en hoofdpijn. Tevens kunnen symptomen optreden van orbita-invasie. Niet-invasieve *Aspergillus* sinusitis uit zich als een sinusitis die niet respondeert op antibiotica in de immunocompetente patiënt [49]. Deze niet-invasieve vorm zal hier niet worden besproken.

In de gerandomiseerde vergelijkende studie tussen voriconazol en c-AmB was de respons 25% met voriconazol en 18.7% met c-AmB bij patiënten met een invasieve *Aspergillus* sinusitis [4].

In een aantal open studies werd de respons van acute invasieve aspergillose uitgesplitst per lokalisatie [9, 27, 32, 33, 35, 50, 51]. Voor invasieve sinusitis varieerde de respons van 0% [9, 33] tot 86% [27, 50, 51]. In deze laatste studie was echter bij 11 van 18 (61%) patiënten sprake van een recidief, altijd in combinatie met recidief van leukemie en granulocytopenie. De genoemde studies zijn onderling niet goed vergelijkbaar, omdat sommigen een intent-to-treat populatie beschrijven en andere een subgroep van patiënten die een initiële periode van therapie overleefden.

Over het algemeen wordt aangenomen dat chirurgie een grote bijdrage levert aan de prognose. Chirurgische debridement wordt aanbevolen om het necrotische weefsel te verwijderen dat de groei van de *Aspergillus* species onderhoudt. Hiernaar zijn echter geen prospectieve studies verricht. In een retrospectieve serie bij neutropenische patiënten was de letaliteit na gecombineerde behandeling (chirurgie en antifungale therapie) hoger dan bij patiënten met antifungale therapie alleen (letaliteit 8/10 in de gecombineerde groep vs. 7/19 in de antifungale groep). Een deel hiervan was te wijten aan postoperatieve bloedingen bij trombopenie [52]. *Opmerking:* het is in deze historische serie niet duidelijk in hoeverre de trombopenie afdoende gecorrigeerd werd.

Overige overwegingen

Voor *Aspergillus*-sinusitis wordt chirurgische therapie door vele experts aanbevolen, in combinatie met antifungale middelen [49, 53]. Ondanks het ontbreken van studies acht de commissie deze gecombineerde behandeling zinvol. Bij pancytopenische patiënten dient het risico van postoperatieve bloedingen te worden afgewogen.

Ook naar de keuze van medicamenteuze therapie zijn geen gerichte studies. De subgroep van patiënten met sinusitis in de voriconazoltrial [4] was zeer klein. Bij het ontbreken van verdere gegevens ziet de commissie geen reden om voor sinusitis af te wijken van de algemene aanbeveling invasieve aspergillose te behandelen met voriconazol, gebaseerd op de grote gerandomiseerde studie van Herbrecht et al.

Cerebrale aspergillose

Cerebrale aspergillose is een frequente manifestatie van gedissemineerde aspergillose. De prognose ervan was slecht, met een letaliteit tot bijna 100%, voordat voriconazol beschikbaar was [54-56]. In een aantal open studies onder patiënten met invasieve aspergillose was de respons in de subgroep van patiënten met cerebrale aspergillose 16% (3/19) [9] en 33% (4/12) [31] in twee series behandeld met voriconazol en 37.5% (3/8) [35] met itraconazol. In een retrospectieve overzichtsstudie van invasieve aspergillose was de overleving onder patiënten met cerebrale aspergillose die werden behandeld met c-AmB of itraconazol slechts 9% (3/34) [56].

In een retrospectieve studie onder 81 patiënten met cerebrale aspergillose behandeld met voriconazol was de respons 35% (28/81), van wie 25% (7/28) een complete respons bereikten en 75% (21/28) een partiële respons [57]. De aspergillose-gerelateerde letaliteit was 46% (37/81). Bij 31 van de 81 patiënten werd de behandeling gecombineerd met neurochirurgie. Bij multivariate analyse bleek neurochirurgische interventie geassocieerd met betere overleving ($p=0.02$).

Chronische pulmonale aspergillose

Chronische aspergillose is een verzamelnaam voor een aantal verschillende ziekten. In 2003 is een nieuwe nomenclatuur van chronische aspergillose voorgesteld: Chronische cavitaire pulmonale aspergillose, chronische fibroserende pulmonale aspergillose en chronische necrotiserende pulmonale aspergillose (ook wel chronische invasieve pulmonale aspergillose genoemd). Alle beschreven patiënten hadden een onderliggende longziekte (COPD, emfyseem, tuberculose) maar gebruikten geen immuunsuppressiva [58]. Behandeling van de patiënten bestond in het algemeen uit c-AmB, itraconazol en voriconazol, de duur van therapie varieerde bij deze patiënten van enkele weken tot > 10 jaar. De lange termijn prognose is slecht. Chirurgische resectie leidde bij 3 van de 4 patiënten tot complicaties en uitbreiding van de infectie. In de enige open prospectieve trial werden 25 patiënten met subacute aspergillose (>1 mnd ziekte) of chronische pulmonale aspergillose (> 3 mnd ziekte) behandeld met voriconazol (2 dd 200mg) [59]. Er was slechts 1 complete respons. Een partiële respons werd bereikt in 15/25 patiënten (60%) aan het einde van de behandeling.

Aspergilloom

Een aspergilloom ontwikkelt zich meestal in bestaande pulmonale holten, bijvoorbeeld na een doorgemaakte tuberculose of bij bronchiëctasieën. De belangrijkste complicatie is hemoptoe, optredend in circa 75% van de patiënten, in 25% massaal en levensbedreigend. Daarnaast kan het aspergilloom zich ontwikkelen tot chronisch necrotiserende pulmonale aspergillose en tot invasieve aspergillose [53]. Op grond hiervan wordt behandeling van zowel een symptomatisch als een asymptomatisch aspergilloom wenselijk geacht. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de behandeling van het aspergilloom. Ook is er geen internationale consensus omtrent de behandeling en follow-up.

Chirurgie lijkt de meest geëigende behandeling, doch heeft een hoge letaliteit [60, 61]. Er zijn uitsluitend retrospectieve studies naar de chirurgische behandeling van het aspergilloom gepubliceerd.

In 4 retrospectieve series werden in totaal 144 (resp. 7, 24, 41 en 72) patiënten beschreven bij wie een aspergilloom werd geresceerd [62-65]. In één studie werd itraconazol aan de chirurgische behandeling toegevoegd, van 2 weken preoperatief tot 3 maanden postoperatief [62]. Postoperatieve complicaties werden beschreven in 24-42%, en een letaliteit rond 3% [62-65].

Andere behandelingen, zoals bronchiaalarterie-embolisatie (BAE) of intracavitaire toediening van kalium- of natriumjodide of van antifungale middelen zijn in case reports en retrospectieve studies beschreven bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor operatie [66, 67]. CT-geleide toediening van amfotericine B-pasta in het aspergilloom is in 40 patiënten retrospectief geanalyseerd, met een één-jaars succes van 50% [67].

Conclusies vraag 2.2. Wat is de optimale behandeling van overige vormen van invasieve aspergillose?

Conclusie 15 Niveau 3	De optimale medicamenteuze therapie en het nut van chirurgische interventie voor invasieve <i>Aspergillus</i> sinusitis zijn niet bekend. Herbrecht, 2002 [4]; Denning, 2002 [9]; Walsh, 1998 [27]; Maertens, 2004 [32]; Kartsonis, 2005 [33]; Stevens, 1997 [35]; Viollier, 1986 [51]; Iwen, 1997 [50]; Denning, 1990 [52](C).
Conclusie 16 Niveau 3	De optimale therapie voor cerebrale aspergillose is nooit prospectief gerandomiseerd onderzocht Denning, 2002 [9]; Perfect, 2003 [31]; Stevens, 1997 [35](C)
Conclusie 17 Niveau 3	Vergeleken met historische controles bestaat de indruk dat voriconazol superieur is aan c-AmB of itraconazol voor de behandeling van invasieve cerebrale aspergillose Schwartz, 2005 [57](C)
Conclusie 18 Niveau 3	Vergeleken met historische data bestaat de indruk dat voriconazol redelijke behandelingsresultaten bewerkstelligt bij subacute en chronische pulmonale aspergillose Sambatakou, 2006 [59](C)
Conclusie 19 Niveau 3	Er zijn geen vergelijkende studies verricht voor de behandeling van het aspergilloom. Chirurgische resectie wordt beschouwd als de behandeling van voorkeur. Het is niet aangetoond dat intralesionale toediening van amfotericine B, kalium- of natriumjodide equivalent is aan of beter is dan chirurgie of bronchiaalarterie embolisatie voor de behandeling van het aspergilloom. Gebitekin, 2005 [62]; Uflacker, 1983 [66]; Giron, 1998 [67]; Rumbak, 1996 [68]; Okubo, 2007 [63]; Pratap, 2007 [64](C)

Aanbeveling 11	Ondanks het ontbreken van specifieke studies naar de behandeling van invasieve <i>Aspergillus</i> sinusitis acht de commissie combinatie chirurgie en medicamenteuze therapie raadzaam.
Aanbeveling 12	Voor de medicamenteuze behandeling van <i>Aspergillus</i> sinusitis acht de commissie voriconazol de eerste keus.
Aanbeveling 13	Ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies beschouwt de commissie voriconazol als eerste keus voor behandeling van cerebrale aspergillose.
Aanbeveling 14	Bij subacute of chronische invasieve aspergillose is een langdurige behandeling met voriconazol of een ander in vitro actief azol (posaconazol of itraconazol) aangewezen.
Aanbeveling 15	Het wordt aanbevolen zowel een symptomatisch als een asymptomatisch aspergilloom chirurgisch te reseceren.
Aanbeveling 16	Bij inoperabele patiënten met een symptomatisch aspergilloom kan arteriële embolisatie en/of intralesionale c-AmB toediening overwogen worden.

SWAB richtlijn behandeling van invasieve schimmelinfecties

Hoofdstuk 3

Candidiasis

Inleiding

Candida species veroorzaken zowel oppervlakkige als invasieve infecties. De oppervlakkige infecties omvatten orofaryngeale, oesofageale, vulvovaginale candidiasis en *Candida* dermatitis. Candidemie zonder behandeling kan leiden tot een gedissemineerde candidiasis en heeft een hoge mortaliteit [69, 70]. Ook positieve bloedkweken afgenomen door een intravasculaire catheter zijn geassocieerd met een hoge mortaliteit [71, 72]. Een patiënt met een positieve bloedkweek met *Candida* moet daarom altijd worden behandeld met antifungale therapie. Deze richtlijn beperkt zich tot invasieve candidiasis en orofaryngeale/oesofageale candidiasis.

De epidemiologie en incidentie van invasieve *Candida* infecties is de afgelopen decennia veranderd. Trick et al. stelden in een grote surveillancestudie (> 300 ziekenhuizen in de V.S.) van 1989 tot 2000 vast dat de totale incidentie van candidemie binnen de IC populatie is afgenomen [73]. Belangrijk is dat de incidentie van candidemie door *C. albicans* in die periode significant is afgenomen, terwijl de incidentie van candidemie door *C. non-albicans* candidemieën iets is gestegen. In het bijzonder het aandeel *C. glabrata* candidemieën is significant toegenomen.

Door deze verschuiving tussen de verhoudingen van de species is, ondanks het vrijwel gelijkblijven van de absolute incidentie van infectie door non-albicans species, de kans dat een patiënt met een candidemie geïnfecteerd is met een non-albicans species tussen 1989 en 2000 verdubbeld. Dit veranderende risico moet mede worden afgewogen bij de keuze van initiële therapie van invasieve candidiasis met een nog onbekende verwekker. In Nederland heeft een patiënt met een candidemie ongeveer 50% kans om geïnfecteerd te zijn met een *Candida non-albicans* species [74]. Vóór 1994 was dit tussen 25% [75] en 40% [76]. De meest belangrijke *C. non-albicans* species zijn *C. glabrata* en *C. parapsilosis*. *C. krusei* is intrinsiek resistent tegen fluconazol, maar komt zeer weinig voor (<1%), waardoor er bij de keuze van initiële therapie geen rekening mee gehouden hoeft te worden, tenzij er door andere redenen een hoge verdenking bestaat op *C. krusei* infectie. *C. parapsilosis* is mogelijk minder gevoelig voor echinocandinen, en *C. glabrata* is in 10-30% verminderd gevoelig of resistent tegen fluconazol [77, 78].

Om tot een optimaal behandelingsadvies voor candidemie en acute gedissemineerde candidiasis te komen, is het noodzakelijk een antwoord te formuleren op de hieronder genoemde kernvragen. De beantwoording ervan vormt het theoretische kader voor een rationele behandeling.

3.1. Wat is de optimale behandeling van candidemie en acuut gedissemineerde candidiasis?

- Wat is de optimale initiële therapie bij onbekende *Candida* species en gevoeligheid?
- Wat is de optimale therapie bij bekende *Candida* species en gevoeligheid?
- Wat is de optimale behandeling van candidemie en acuut gedissemineerde candidiasis bij kinderen?
- Wat is het beste cathetermanagement?
- Welk disseminatieonderzoek is geïndiceerd?
- Wat is de tweedelijns therapie bij falen?
- Wat is de waarde van adjunctieve immunotherapie?

3.2. Wat is de optimale behandeling van gelokaliseerde *Candida*-infecties?

- Endofthalmitis
- Candidurie
- Oesofagitis
- Peritonitis (CAPD en chirurgisch)

3.3. Wat is de optimale behandeling van orofaryngeale candidiasis?

3.1. Wat is de optimale behandeling van candidemie en acute gedissemineerde candidiasis?

3.1.a. Wat is de optimale initiële therapie bij onbekende *Candida* species en gevoeligheid?

Prospectieve gerandomiseerde studies

Fluconazol (400 mg/d, oplaaddosis 800 mg) werd vergeleken met c-AmB (0.5-0.6 mg/kg/d) bij niet-neutropenische patiënten met candidemie in drie prospectieve gerandomiseerde studies [79-81]. In deze drie studies kon geen significant verschil in respons tussen fluconazol en c-AmB worden aangetoond. De respons varieerde van 50-70% voor fluconazol en 58-79% voor c-AmB. In alle drie studies werd significant meer toxiciteit gerapporteerd in de c-AmB-arm.

De combinatie van c-AmB (1.0-1.5 mg/kg/d) en 5-flucytosine (5-FC, 3 dd 2.5g/d) werd in een open, prospectief gerandomiseerde studie vergeleken met fluconazol (200 mg/d, oplaaddosis 400 mg) bij patiënten met een candidemie of invasieve candidiasis [82]. De respons in de fluconazolarm was 67% vs. 69% in de c-AmB-arm. Door een gebrek aan onderscheidend vermogen kon geen equivalentie worden aangetoond.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd fluconazol (800 mg/d) gedurende de eerste 5-8 dagen gecombineerd met c-AmB (0.6-0.7 mg/kg/d) vergeleken met fluconazol alleen (800 mg/d, gecombineerd met placebo) bij patiënten met candidemie [83]. De primaire uitkomstmaat was time to failure (switch naar andere therapie, mortaliteit, stoppen deelname studie). De respons op dag 30 in de Kaplan-Meier time to failure analyse was 57% voor fluconazol/placebo vs. 69% voor fluconazol/c-AmB ($p=0.08$). De respons bij de laatste evalueerbare controle was 56% (60/107) vs. 69% (77/112, $p=0.043$). Ook was er een verschil in persisterend positieve bloedkweken (fluconazol/placebo 17% vs. fluconazol/c-AmB 6%, $p=0.02$). In de groep met combinatie fluconazol/c-AmB trad wel meer nefrotoxiciteit op (3% vs. 23%, $p<0.001$).

Opmerking: In deze studie werd fluconazol in beide armen in een dosis van 800 mg/dag gebruikt [83]. De optimale dosering van fluconazol als initiële behandeling van candidemie (400 mg vs. 800 mg/d) is nooit vergelijkend onderzocht. Op grond van de resultaten in de arm met fluconazol 800 mg/d monotherapie lijkt er geen overtuigend voordeel voor deze hogere dosering ten opzichte van fluconazol 400 mg/dag, dat werd gebruikt in eerdere studies [79-81].

Voriconazol (2 dd 3 mg/kg iv of 2 dd 200 mg po, oplaaddosis 2 dd 6 mg/kg) werd in een grote multicenter studie vergeleken met c-AmB (0.7-1.0 mg/kg/d, 4-7 dagen) gevolgd door fluconazol (400 mg/d) bij 370 niet-neutropenische patiënten met candidemie [84]. De lange-termijn respons op 12 weken na het einde van de behandeling - de primaire uitkomstmaat in deze studie - was 41% in beide studie-armen ($p=0.96$). De respons bij de laatste evalueerbare controle was 65% voor voriconazol vs. 71% ($p=0.25$) in de c-AmB/fluconazol arm.

In een studie die slechts in abstractvorm gepubliceerd is werd itraconazol (1 dd 200 mg iv of 2 dd 200 mg po, oplaaddosis 2 dd 200 mg iv gedurende 2 dagen) vergeleken met fluconazol (400 mg/d) in 197 niet-neutropenische patiënten met candidemie [85]. De lange-termijn respons op 12 weken na het einde van de behandeling was 35% voor itraconazol vs. 41% ($p=0.41$) voor fluconazol. Deze studie heeft onvoldoende onderscheidend vermogen om equivalentie aan te tonen, en derhalve kon niet geconcludeerd worden dat itraconazol even effectief is als fluconazol voor deze indicatie.

Er zijn 4 vergelijkende studies verricht met echinocandinen bij invasieve candidiasis [86-88]. De eerste dubbelblinde studie vergeleek caspofungine (50 mg/d, oplaaddosis 70 mg/d) met c-AmB (0.6-0.7 mg/kg/d bij niet-neutropenische patiënten en 0.7-1.0 mg/kg/dag bij neutropenische patiënten) bij patiënten met candidemie of invasieve candidiasis [86]. Na tenminste 10 dagen kon de therapie worden omgezet in orale fluconazol (400 mg/d). De respons in de MITT populatie aan het einde van de behandeling met studiemedicatie was 73% (80/109) in de caspofungine-arm en 62% (71/115, $p=0.09$) in de c-AmB-arm. Er werden slechts 24 neutropenische patiënten geïncludeerd met een respons van 7/14 op caspofungine en 4/10 op c-AmB.

Anidulafungine (100 mg/d) werd vergeleken met fluconazol (400 mg/d) bij 245 patiënten met candidemie en invasieve candidiasis [87]. De respons aan het einde van de behandeling was met anidulafungine 75.6% vs. 60.2% met fluconazol (verschil 15.42%, 95%CI: 3.85-26.99, $p=0.009$). Anidulafungine was derhalve effectiever dan fluconazol. Het was opvallend dat anidulafungine in deze studie met name effectiever was bij de patiënten geïnfecteerd met *C. albicans* (succes 81% vs. 62%, $p=0.015$), meer dan bij *Candida non-albicans* species (71% vs. 60%), ondanks het feit dat de *C. albicans* isolaten goed gevoelig waren voor

fluconazol. Het verschil in mortaliteit (anidulafungine 23%, fluconazol 31%) was niet significant ($p=0.15$). De grotere effectiviteit van anidulafungine was aanwezig bij patiënten in alle klassen van APACHE II scores tussen 0 en 25, dus ongeacht de ernst van ziekte [87].

Micafungine (100 mg/d) werd vergeleken met liposomaal amfotericine B (3 mg/kg/d) voor de behandeling van invasieve candidiasis [88]. Het primaire eindpunt was de respons in een subgroep van patiënten die tenminste 5 dagen met succes waren behandeld. In deze subgroep was de respons van 89.6% (181/202) in de micafunginegroep vs. 89.5% (170/190) in de L-AmB groep. In de meer conventionele analyse van de MITT populatie was de respons aan het einde van de behandeling 74.1% (183/247) voor micafungine vs. 69.6% (172/247) voor L-AmB ($p=0.27$).

Daarnaast is in een 3-armige gerandomiseerde, dubbelblinde studie micafungine in 2 verschillende doses (100 mg/d en 150 mg/d) vergeleken met caspofungine (50 mg/d, oplaaddosis 70 mg) in 595 patiënten met candidemie of invasieve candidiasis [89]. De respons aan het einde van intraveneuze behandeling was 76.4% voor micafungine 100 mg/d, 71.4% voor micafungine 150 mg/d en 72.3% voor caspofungine. De respons aan het einde van de totale behandeling en 6 weken na einde van de behandeling waren ook niet significant verschillend tussen de groepen.

Niet gerandomiseerde studies

Fluconazol (200-600 mg/d) is in een matched-cohort studie vergeleken met c-AmB (0.3-1.2 mg/kg/d) bij neutropenische en niet neutropenische patiënten met candidemie [90]. De respons was 73% (33/45) voor fluconazol en 71% (32/45; $p=0.78$) voor c-AmB. Bij patiënten die neutropenisch waren bij start van behandeling was de respons in beide groepen 64%. Wel was er significant minder nefrotoxiciteit en infusie-gerelateerde toxiciteit bij patiënten behandeld met fluconazol (9% vs. 67%, $p<0.0001$).

Fluconazol (mediaan 200 mg/d) is in een niet-gerandomiseerde prospectieve studie vergeleken met c-AmB [91]. Er bleek geen verschil in mortaliteit 30 dagen na het starten van therapie tussen fluconazol of c-AmB (27% (18/67) vs. 31% (69/227), $p=0.58$).

Gebruik van ABCD werd bij 88 immuungecompromitteerde patiënten met invasieve candidiasis beschreven [92]. Er was een respons van 53%; 66% bij 67 patiënten met candidemie en 14% bij 21 patiënten met gedissemineerde candidiasis.

Initiële therapie bij de neutropenische patiënt

Er zijn geen specifieke gerandomiseerde trials verricht naar de behandeling van candidemie en invasieve candidiasis bij neutropenische patiënten. Wel zijn in enkele studies kleine aantallen neutropenische patiënten geïnccludeerd, doch de omvang van deze studies is onvoldoende om een 'evidence-based' uitspraak te doen over de behandeling van invasieve candidiasis bij neutropenische patiënten.

Onder patiënten die neutropenisch waren (neutrofiele granulocyten $< 0.5 \times 10^9/l$) aan het begin van de behandeling was de respons in de gerandomiseerde studie door Mora-Duarte 7/14 (50%) voor caspofungine vs. 4/10 (40%) voor c-AmB [86]. Voor micafungine was dit 19/32 (59%) vs. 14/25 (56%) voor L-AmB [88] en in de gerandomiseerde studie tussen micafungine en caspofungine 18/22 (82%; micafungine 100 mg/d), 9/17 (53%; micafungine 150 mg/d), resp. 7/11 (64%; caspofungine) [89]. In een open retrospectieve studie was de respons voor zowel fluconazol als c-AmB 64% bij neutropenische patiënten met candidemie [90]. Ook in studies naar empirische therapie bij patiënten met neutropenie en koorts waren patiënten geïnccludeerd die bij inclusie positieve bloedkweek met *Candida* bleken te hebben. De respons bij deze patiënten was 8/11 (73%) met c-AmB vs. 9/11 (82%) met L-AmB [93] en 8/12 (67%) met caspofungine vs. 5/10 (50%) met L-AmB [94].

In een retrospectieve serie is de effectiviteit van caspofungine onderzocht bij 27 neutropenische patiënten met invasieve candidiasis [17]. De respons was 63% (17/27): 58.3% (14/24) bij patiënten met primaire therapie en 100% (3/3) bij salvage therapie. Bij patiënten met herstel van de neutrofiele granulocyten tijdens de behandeling was de respons 77.8% vs. 33.3% bij patiënten met persisterende neutropenie.

Op basis van deze beperkte gegevens lijken de uitkomsten van behandeling onder neutropenische patiënten niet wezenlijk te verschillen van die bij niet-neutropenische patiënten.

Tabel 3.1. Antifungale therapie en respons in gerandomiseerde studies.

Prospectieve vergelijkende studies	Medicatie	Aantal patiënten	Respons bij EOT	Respons bij laatste controle	All cause mortality
Candidemia 1 [79]	Fluconazol 400 mg/d	103	74%	70%	33%
	c-AmB 0.5- 0.6 mg/kg/d	103	83%	79%	40%
Canadian [80]	Fluconazol 400 mg/d	50		57%	38%
	c-AmB 0.6 mg/kg/d	58		62%	34%
Anaissie [81]	Fluconazol 400 mg/d	22	59%		
	c-AmB 0.67 mg/kg/d	21	71%		
Abele-Horn [82]	Fluconazol 200 mg/d	17	59%		
	c-AmB 1.0-1.5 mg/kg/d + 5-FC 3 dd 2.5 g	18	61%		
Candidemia 2 [83]	Fluconazol (800 mg/d)	107		56%	39%
	c-AmB (0.7 mg/kg/d) + fluconazol (800 mg/d)	112		69%	40%
Itraconazol [85]	Itraconazol 200 mg/d iv of 2 dd 200 mg po	96	67%		40%
	Fluconazol 400 mg/d	97	69%		40%
Candidemia 3 [84]	Voriconazol 2dd3 mg/kg	248	70%	65%	36%
	c-AmB 0.7-1.0 mg/kg/d → fluconazol 400 mg/d	122	74%	71%	42%
Caspofungine [86]	Caspofungine 50 mg/d	109	73%*		34%
	c-AmB 0.6-1.0 mg/kg/d	115	62%		30%
Anidulafungine [87]	Anidulafungine 100 mg/d	127	76%*	56%°	
	Fluconazol 400 mg/d	118	60%	44%°	
Micafungine [88]	Micafungine 100 mg/d	247	74%		
	L-AmB 3 mg/kg/d	247	70%		
Micafungine/Caspofungine [89]	Micafungine 100 mg/d	199	75% (76%*)	47%°	29%
	Micafungine 150 mg/d	202	68% (71%*)	45%°	33%
	Caspofungine 50 mg/d	192	70% (72%*)	43%°	26%

* respons aan het einde van *intraveneuze* therapie, ° respons na 6 wkn follow-up

Conclusies vraag 3.1.a. Behandeling van candidemie bij onbekende *Candida* species en gevoeligheid

Conclusie 1	Fluconazol is even effectief als c-AmB voor de behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten
Niveau 1	Rex, 1994 [79](A2); Philips, 1997 [80](A2); Anaissie, 1996 [81](B).
Conclusie 2	Het is niet aangetoond dat fluconazol en de combinatie c-AmB/5-FC equivalent zijn voor de behandeling van candidemie en invasieve candidiasis
Niveau 3	Abele-Horn, 1996 [82](B)
Conclusie 3	Combinatietherapie met fluconazol en c-AmB lijkt effectiever dan fluconazol en placebo voor de behandeling van patiënten met candidemie
Niveau 3	Rex, 2003 [83](B)
Conclusie 4	Het is niet aangetoond dat fluconazol 800 mg/d effectiever is dan fluconazol 400 mg/d
Niveau 3	Rex, 1994 [79](B); Rex, 2003 [83](B)
Conclusie 5	Voriconazol is even effectief als c-AmB gevolgd door fluconazol bij niet-neutropenische patiënten met candidemie
Niveau 3	Kullberg, 2005 [84](A2)

Conclusie 6 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat itraconazol even effectief is als fluconazol voor de behandeling van niet-neutropenische patiënten met candidemie. Tuil, 2003 [85](B)
Conclusie 7 Niveau 3	Caspofungine is even effectief als c-AmB in patiënten met invasieve candidiasis Mora-Duarte, 2002 [86](A2)
Conclusie 8 Niveau 3	Anidulafungine is effectiever dan fluconazol voor de behandeling van niet-neutropenische patiënten met invasieve candidiasis. Reboli, 2007 [87](A2)
Conclusie 9 Niveau 3	Micafungine is even effectief als L-AmB voor de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis Kuse, 2007 [88](A2)
Conclusie 10 Niveau 3	Micafungine (100 mg/d of 150 mg/d) is even effectief als caspofungine voor de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis. Pappas, 2007 [89](A2)
Conclusie 11 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat fluconazol en c-AmB equivalent zijn bij neutropenische patiënten met candidemie. Anaissie, 1996 [90](B).
Conclusie 12 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat ABCD even effectief is als andere antifungale therapie voor de behandeling van invasieve candidiasis. Noskin, 1998 [92](C).
Conclusie 13 Niveau 4	Er zijn weinig gegevens bekend over de optimale keuze van behandeling van invasieve candidiasis bij neutropenische patiënten; er zijn geen aanwijzingen dat de keuze van het middel voor deze patiënten anders dient te zijn dan die voor niet-neutropenische patiënten. (D)

Overige overwegingen

De initiële keuze van therapie voor candidemie wordt geleid door het risico van falen en complicaties bij niet gevoelige *Candida* species. Dit risico is mede afhankelijk van de lokale epidemiologie en de ernst van ziekte van de patiënt.

Naast fluconazol worden de breedspectrum antifungale middelen (voriconazol, caspofungine, anidulafungine, micafungine en liposomaal amfotericine B) op basis van vergelijkende studies van voldoende kwaliteit equivalent geacht. Een uitzondering hierop vormt de studie naar anidulafungine, dat effectiever lijkt dan fluconazol, onafhankelijk van het resistentiespectrum en de ernst van ziekte [87]. De commissie acht het voordeel van anidulafungine ten opzichte van fluconazol potentieel relevant, en geeft mede op grond van deze gegevens de voorkeur aan een echinocandine bij ernstig zieke of hemodynamisch instabiele patiënten.

De commissie acht bewijs uit meerdere studies wenselijk voordat anidulafungine of andere echinocandines voor *alle* patiëntengroepen met candidemie als eerste keus kunnen worden aanbevolen in plaats van fluconazol. Ook is meer informatie noodzakelijk over de relatieve effectiviteit van de andere echinocandines, caspofungine en micafungine, ten opzichte van anidulafungine resp. fluconazol.

Van micafungine werd in dierexperimenteel onderzoek een mogelijk verband met ontstaan met hepatocellulaire tumoren gerapporteerd. Daarom werd micafungine door de EMEA slechts geregistreerd voor gebruik als andere antifungale middelen niet toepasbaar zijn. De commissie ziet derhalve vooralsnog geen plaats voor micafungine in de antifungale therapie.

Op grond van bovenstaande bevindingen acht de commissie alle overige bovengenoemde middelen inzetbaar voor de initiële therapie van candidemie. Hierbij kunnen de volgende aspecten worden afgewogen: de kans op resistentie en het risico van falen daardoor (fluconazol), weinig interacties en contra-indicaties (echinocandinen), orale formulering en goede penetratie van centraal zenuwstelsel en urine (fluconazol en voriconazol). Gezien de hoge kosten en nefrotoxiciteit acht de commissie de lipide formulering van amfotericine B geen middel van voorkeur.

Conventioneel amfotericine B heeft naar mening van de commissie geen plaats meer in de behandeling van candidemie bij volwassenen, aangezien er op grond van de vergelijkende studies ten minste even effectieve alternatieven zijn met significant minder toxiciteit. Combinatietherapie van c-AmB met fluconazol of sequentiële therapie met c-AmB gevolgd door fluconazol verdienen op grond van het bijwerkingenprofiel ook niet de voorkeur, ondanks de mogelijke grotere effectiviteit van de combinatie c-AmB/fluconazol ten opzichte van fluconazol monotherapie in één studie.

De veranderende epidemiologie met een toename van non-albicans *Candida* species roept de vraag op of fluconazol nog in alle situaties geschikt is voor initiële therapie bij onbekende *Candida* species. De commissie wijst erop dat geen van de gerandomiseerde studies voldoende onderscheidend vermogen had om deze deelvraag naar equivalentie van fluconazol met breedspectrummiddelen bij specifieke non-albicans species te beantwoorden.

Voor de keuze van initiële therapie bij nog onbekende *Candida* species heeft de commissie daarom de *Candida*-epidemiologie in de specifieke patiëntengroepen, de ernst van ziekte van de patiënt, en het daarmee samenhangende risico op mortaliteit bij een onjuiste initiële keuze afgewogen.

Bij de ernstig zieke of instabiele patiënt met een candidemie wordt het risico op mortaliteit en complicaties door het falen van fluconazol bij een voor fluconazol verminderd gevoelige *Candida* species te groot geacht. Tevens wordt met name bij deze ernstig zieke patiëntengroep de grotere effectiviteit van anidulafungine ten opzichte van fluconazol [87] van potentieel belang geacht. Bij deze patiëntengroep is een echinocandine eerste keus, totdat de species en gevoeligheid bekend zijn. Hiervoor komen caspofungine of anidulafungine in aanmerking. De contra-indicatie van de intraveneuze formulering van voriconazol bij een kreatinineklaring <50 ml/min en de mogelijke interacties van voriconazol met andere geneesmiddelen vormen praktische belemmeringen voor de keuze van voriconazol, terwijl de slechtere penetratie van echinocandinen in de urine en het CZS moet worden afgewogen bij infecties in deze specifieke locaties.

Ook de patiënt die recent met fluconazol werd voorbehandeld dient initieel behandeld te worden met een echinocandine (anidulafungine of caspofungine), totdat de species en gevoeligheid bekend zijn.

Voor de hemodynamisch stabiele patiënt met een ongecompliceerde candidemie, die niet (profylactisch of therapeutisch) is voorbehandeld met een azol, wordt de kans op falen van fluconazol relatief gering geacht. Bij deze patiënten kan fluconazol als initiële therapie worden gebruikt. De commissie wijst erop dat alle studies met fluconazol in een dosering van 400mg/d (oplaaddosis 800mg) zijn verricht, terwijl in de Nederlandse IB tekst een lagere oplaad- en onderhoudsdosering wordt geadviseerd, die door de commissie als te laag worden beschouwd.

De commissie is van mening dat de initiële keuze voor een echinocandine gevolgd kan worden door een aanpassing van de therapiekeuze zodra de patiënt stabiel is, en *Candida*-species en zonodig resistentie bekend zijn. Deze keuzen worden hierna besproken onder 3.1.b.

Over de initiële therapie bij de neutropenische patiënt zonder voorbehandeling met azolen bestond bij de commissie geen consensus over de keuze tussen fluconazol en een breedspectrum middel. De lokale epidemiologie van *Candida* species en de stabiliteit van de patiënt vormen hierbij een belangrijke leidraad. Een belangrijk voordeel van echinocandinen als primaire therapie is het gunstiger bijwerkingen- en interactieprofiel. In tegenstelling tot caspofungine is anidulafungine niet geregistreerd voor behandeling van candidemie bij neutropenische patiënten. De commissie merkt op dat noch de studie naar caspofungine noch die naar anidulafungine voldoende onderscheidend vermogen had om equivalentie met de oudere fungostatica aan te tonen bij neutropenische patiënten [86] [95], en de commissie acht het aannemelijk dat beide middelen even effectief zijn in neutropenische patiënten.

Aanbeveling 1	Bij de ernstig zieke of instabiele patiënt met een candidemie is een echinocandine (anidulafungine (oplaaddosis 200mg, daarna 100mg/d) of caspofungine (oplaaddosis 70mg, daarna 50mg/d)) eerste keus.
Aanbeveling 2	De patiënt die recent met fluconazol werd voorbehandeld dient initieel behandeld te worden met een breedspectrum middel, zoals anidulafungine (oplaaddosis 200mg, daarna 100mg/d) of caspofungine (oplaaddosis 70mg, daarna 50mg/d), totdat de species en gevoeligheid bekend zijn.
Aanbeveling 3	Voor de hemodynamisch stabiele patiënt met een ongecompliceerde candidemie, die niet (profylactisch of therapeutisch) is voorbehandeld met een azol, verdient fluconazol (oplaaddosis 800mg, daarna 400mg/d) als initiële therapie de voorkeur.

Aanbeveling 4	Bij de neutropenische patiënt met een candidemie zonder voorbehandeling met azolen kan gekozen worden een azol (fluconazol, oplaaddosis 800mg, daarna 400mg/d, of voriconazol, oplaaddosis 2 dd 6 mg/kg, daarna 2 dd 3 mg/kg) of een echinocandine (caspofungine, oplaaddosis 70mg, daarna 50mg/d, of anidulafungine (oplaaddosis 200mg, daarna 100mg/d). Bij neutropenische patiënten die voorbehandeld zijn met een azol of gekoloniseerd zijn met <i>C. glabrata</i> of <i>C. krusei</i> dient gestart te worden met een echinocandine.
Aanbeveling 5	Bij een stabiele patiënt kan na bekend worden van het <i>Candida</i> species bij een fluconazol-gevoelige <i>Candida</i> stam overgegaan worden op fluconazol

Tabel 3.2. Gebruikelijke dosering van antifungale middelen bij candidemie bij volwassenen*

Antifungaal middel	Oplaaddosis	Onderhoudsdosering
Fluconazol	800 mg iv/po	400mg /dag iv/po
Voriconazol	2 dd 6 mg/kg iv of 2 dd 400 mg po	2 dd 3 mg/kg iv of 2 dd 200 mg po
Liposomaal AmB	-	3 mg/kg/dag
Caspofungine	70 mg	50 mg/dag, > 80kg: 70 mg/d
Anidulafungine	200 mg	100 mg/dag

* NB: de doseringen in deze tabel zijn specifiek voor invasieve candidiasis en candidemie; voor andere mycosen kan een andere dosering gelden.

3.1.b. Wat is de optimale therapie bij bekende *Candida* species en gevoeligheid?

Gegevens over de behandeling van de individuele *Candida* species en gevoeligheid kunnen in het algemeen worden afgeleid uit de reeds besproken gerandomiseerde studies. Zelfs voor de behandeling van *C. albicans* met een normaal gevoeligheidspatroon hebben deze studies echter onvoldoende onderscheidend vermogen om een formele uitspraak te kunnen doen over de equivalentie van de onderzochte regimes. Een uitzondering hierop is de vergelijkende studie tussen anidulafungine en fluconazol, waarbij anidulafungine in de groep patiënten met een fluconazol-gevoelige *C. albicans* effectiever was dan fluconazol [87]. Ook heeft geen van de studies voldoende onderscheidend vermogen om een uitspraak te kunnen doen over de optimale behandeling van infecties met *C. glabrata*.

***C. albicans* en andere fluconazol-gevoelige stammen**

Met inachtneming van bovengenoemde beperkingen acht de commissie geen van de middelen superieur voor de behandeling van goed gevoelige *Candida* stammen. De commissie acht het gerapporteerde voordeel van anidulafungine ten opzichte van fluconazol [87] potentieel relevant, doch acht bewijs uit meerdere studies wenselijk voordat echinocandines voor alle patiënten met *C. albicans* candidemie als eerste keus kunnen worden aanbevolen. Op geleide van kosten en bijwerkingenprofiel wordt thans daarom fluconazol als eerste keus beschouwd bij patiënten die hemodynamisch stabiel zijn.

C. krusei* en *C. glabrata

C. krusei is doorgaans intrinsiek resistent voor fluconazol. *C. glabrata* heeft een wisselende gevoeligheid voor fluconazol; in een recente studie was 69% van de *C. glabrata* stammen gevoelig voor fluconazol [96]. Hoewel voriconazol in vitro in het algemeen actiever is tegen *C. glabrata* dan fluconazol, was in bovengenoemde studie 10% van de *C. glabrata*-stammen resistent tegen voriconazol[96]. In 6 therapiestudies met totaal 249 patiënten had *C. glabrata* de hoogste gemiddelde MIC-waarde en het laagste succespercentage op voriconazol (55%) [97]. Gezien de huidige beschikbaarheid van andere klassen van antifungale middelen, met name de echinocandinen, geeft de commissie de voorkeur aan een echinocandine voor de behandeling van *C. glabrata* en *C. krusei*, zelfs bij een in-vitro fluconazol-gevoelige stam. Voor orale behandeling verdient voriconazol de voorkeur boven fluconazol; bij individuele patiënten kan fluconazol overwogen worden onder goede klinische en microbiologische monitoring.

***Candida parapsilosis* en echinocandinen**

C. parapsilosis is doorgaans minder gevoelig voor echinocandinen [86] dan de andere *Candida* stammen. Dit lijkt een klasse-effect te zijn, dat voor alle 3 echinocandinen geldt. Hoewel er in de caspofungine vs. c-AmB studie geen significant verschil in uitkomst was tussen behandeling met caspofungine of c-AmB onder de met *C. parapsilosis* geïnfecteerde patiënten, heeft deze studie onvoldoende onderscheidend vermogen om equivalentie aan te tonen. Ofschoon in deze studie *C. parapsilosis* slechts 19.8% van de infecties in de caspofungine-arm uitmaakte, waren 5 van de 9 caspofungine behandelde patiënten met een persisterend positieve bloedkweek geïnfecteerd met een *C. parapsilosis*. Ook in de vergelijkende studie tussen micafungine en caspofungine waren 16 van 31 van de patiënten met persisterend positieve bloedkweeken geïnfecteerd met *C. parapsilosis* [89]. Op grond van deze overwegingen geeft de commissie er de voorkeur aan patiënten geïnfecteerd met *C. parapsilosis* te behandelen met fluconazol, zelfs als zij inmiddels behandeld werden met een echinocandine.

Step down

Bij de patiënten die klinisch en microbiologisch gunstig reageren op intraveneuze therapie is het mogelijk de behandeling te vervolgen met orale antifungale middelen. Bij patiënten die initieel met een echinocandine worden behandeld, kan de therapie vervolgd worden met een oraal azol. Hoewel studies hiernaar ontbreken acht de commissie het mogelijk bij een hemodynamisch stabiele patiënt met inmiddels negatief geworden bloedkweeken, geïnfecteerd met een azol-gevoelige *Candida* species (*C. glabrata* en *C. krusei* uitgezonderd), over te gaan op orale fluconazol of voriconazol.

Duur van de therapie

De duur van therapie is nooit in een prospectief vergelijkend onderzoek onderzocht. Aangenomen wordt dat bij candidemie zonder aangetoonde strooihaarden een behandeling van 14 dagen na de laatste positieve bloedkweek voldoende is, indien het een niet-neutropenische patiënt betreft die goed heeft gerespondeerd op therapie [79, 83, 84, 86, 98]. In een retrospectieve studie onder 172 patiënten met candidemie werd beschreven dat kortdurende behandeling van patiënten met candidemie niet meer complicaties veroorzaakte dan een therapie van 2 weken of langer [99]. Hoewel bewijsvoering ontbreekt wordt aangenomen dat bij neutropenische patiënten met een gunstige klinische respons een behandeling tot 14 dagen na de laatste positieve bloedkweek én 14 dagen na herstel van de neutropenie wenselijk is. Bij acute gedissemineerde candidiasis is de behandeling afhankelijk van de resolutie van de strooihaarden. In het algemeen is een behandelingsduur van 6 weken tot 6 maanden noodzakelijk. Bij *Candida* endocarditis is het, naast chirurgische interventie, soms nodig de antifungale therapie langdurig te continueren.

Conclusies vraag 3.1.b. Therapie bij bekende *Candida* species en gevoeligheid

Conclusie 14 Niveau 4	Er zijn geen gerandomiseerde studies van voldoende kwaliteit om de keus van een specifiek antifungaal middel te ondersteunen voor ieder <i>Candida</i> species afzonderlijk.
Conclusie 15 Niveau 3	<i>C. krusei</i> is meestal resistent voor fluconazol Pfaller, 2007 [96](B)
Conclusie 16 Niveau 3	<i>C. glabrata</i> is doorgaans minder gevoelig voor fluconazol en voriconazol dan de andere <i>Candida</i> species. Pfaller, 2007 [96](C), Pfaller, 2006 [97](C).
Conclusie 17 Niveau 3	Echinocandinen zijn doorgaans minder actief tegen <i>C. parapsilosis</i> en mogelijk minder effectief tegen <i>C. parapsilosis</i> . Mora-Duarte, 2002 [86](C); Pappas, 2007 [89](C); Reboli, 2007 [87](C)
Conclusie 18 Niveau 4	Bij de patiënten die klinisch en microbiologisch gunstig reageren op intraveneuze therapie kan de behandeling vervolgd worden met orale antifungale middelen Claessen et al., ongepubliceerde data (D)
Conclusie 19 Niveau 4	De optimale therapieduur is niet goed vastgesteld. Ofschoon hiervoor harde bewijsvoering ontbreekt, lijkt een duur van 14 dagen na de laatste positieve bloedkweek op grond van klinische ervaring gerechtvaardigd, tenzij er aangetoonde strooihaarden zijn. Pappas, 2004 [98]; Rex, 1994 [79]; Mora-Duarte, 2002 [86]; Kullberg, 2005 [84]; Rex, 2003 [83]; Oude Lashof, 2003 [99](C)

Aanbeveling 6	Voor behandeling van een <i>Candida albicans</i> candidemie heeft fluconazol (oplaaddosis 800mg, daarna 400 mg/d) de voorkeur bij patiënten die niet ernstig ziek en hemodynamisch stabiel zijn.
Aanbeveling 7	Voor behandeling van een <i>Candida parapsilosis</i> candidemie heeft fluconazol (oplaaddosis 800mg, daarna 400 mg/d) de voorkeur.
Aanbeveling 8	Voor behandeling van een <i>Candida krusei</i> candidemie heeft een echinocandine (caspofungine (oplaaddosis 70mg, daarna 50mg/d) of anidulafungine (oplaaddosis 200mg, daarna 100mg/d). Als alternatief kunnen voriconazol of LFAB toegepast worden.
Aanbeveling 9	Voor behandeling van een <i>Candida glabrata</i> candidemie heeft een echinocandine (caspofungine (oplaaddosis 70mg, daarna 50mg/d) of anidulafungine (oplaaddosis 200mg, daarna 100mg/d). Als alternatief kan LFAB toegepast worden.
Aanbeveling 10	Voor behandeling van een candidemie met een ander fluconazol-gevoelig <i>Candida</i> species heeft fluconazol (oplaaddosis 800mg, daarna 400 mg/d) de voorkeur bij patiënten die niet ernstig ziek en hemodynamisch stabiel zijn.
Aanbeveling 11	Een niet-neutropenische patiënt met een ongecompliceerde candidemie dient tot 14 dagen na de laatste positieve bloedkweek te worden behandeld.
Aanbeveling 12	Een neutropenische patiënt met een candidemie dient tot 14 dagen na de laatste positieve bloedkweek en 14 dagen na herstel van de neutropenie te worden behandeld.
Aanbeveling 13	De behandelingsduur van acute gedissemineerde candidiasis is afhankelijk van de kliniek en radiologische afwijkingen, en bedraagt meestal weken tot maanden. Bij aangetoonde strooihaarden is de behandeling ten minste 6 weken.

3.1.c. Wat is het optimale cathetermanagement?

Een grote retrospectieve analyse naar de bron van candidemie [100] toonde dat de darm een belangrijke porte d'entrée van *Candida* is en dat weinig gegevens duiden op de huid of een intravasculaire catheter als bron. Ook als de intravasculaire catheter niet het primaire focus is van de candidemie, kan hij secundair besmet worden en vervolgens aanleiding geven tot persisterende candidemie en strooihaarden. Hoewel de beperkte gepubliceerde data niet eenduidig zijn, leek in een retrospectieve, niet gerandomiseerde studie het verwijderen van alle intravasculaire catheters de duur van candidemie te verkorten [101]. In deze studie leek het in één zitting vervangen van een centraal veneuze catheter over een voerdraad op dezelfde plaats gepaard te gaan met dezelfde ongunstige prognose als het niet vervangen van de catheter. Een grote review van retrospectieve studies naar het effect van verwijderen van intravasculaire catheters bij candidemie kon geen voordeel van het verwijderen van de catheters op de mortaliteit aantonen [102], doch in de recente prospectieve vergelijkende trial tussen micafungine en caspofungine was het succespercentage bij patiënten bij wie de catheter verwijderd of vervangen was (299/384; 78%) groter dan bij patiënten met de catheter in situ (91/144; 63%; $p=0.001$) [89].

Er zijn geen studies verricht naar het optimale interval tussen het verwijderen van een intravasculaire catheter en het inbrengen van een nieuwe catheter. Gezien de tijd die nodig is om een biofilm te vormen op een nieuwe catheter en het feit dat de nieuwe catheter wordt ingebracht onder antifungale therapie, acht de commissie onvoldoende argumenten aanwezig om een minimum interval in acht te nemen alvorens een nieuwe catheter in te brengen.

Overige overwegingen

In de klinische praktijk is het verwijderen en vervangen van een intravasculaire catheter niet zonder risico's, in het bijzonder bij patiënten die trombopenisch of afhankelijk van vasopressoren zijn. De risico's van het in situ laten van de catheter en van het vervangen moeten daarom worden afgewogen. Ondanks het ontbreken

van gerandomiseerde studies acht de commissie de aanwijzingen dat in situ blijvende catheters geassocieerd zijn met toegenomen morbiditeit en mortaliteit zo suggestief, dat aanbevolen wordt alle intravasculaire (centrale, perifere en arteriële) catheters te verwijderen of te vervangen als dat logistiek haalbaar is. Wellicht ten overvloede wordt benadrukt dat hierbij primair afgewogen dient te worden of een intravasculaire catheter nog geïndiceerd is. Een nieuwe catheter dient op een andere plaats te worden ingebracht; wisselen van de catheter over een voerdraad lijkt niet afdoende.

Conclusies vraag 3.1.c. Cathetermanagement

Conclusie 20	Ofschoon het niet is aangetoond dat een intravasculaire catheter frequent de primaire bron van candidemie is, lijkt het verwijderen ervan de duur van candidemie te verkorten.
Niveau 2	Rex, 1995 [101] , Pappas, 2007 [89](B)
Conclusie 21	Het vervangen van een intravasculaire catheter over een voerdraad op dezelfde plaats heeft geen aantoonbaar gunstig effect op de duur van de candidemie
Niveau 3	Rex, 1995 [101](B)
Conclusie 22	Er zijn onvoldoende argumenten om na het verwijderen van een intravasculaire catheter de plaatsing van een nieuwe catheter uit te stellen
Niveau 4	

Aanbeveling 14	Bij een patiënt met candidemie dienen alle intravasculaire (centrale, perifere en arteriële) catheters verwijderd of vervangen te worden, als dat logistiek haalbaar is.
-----------------------	--

3.1.d. Is bij candidemie onderzoek naar secundaire strooihaarden nodig?

De incidentie van het ontstaan van secundaire strooihaarden bij een candidemie (acute gedissemineerde candidiasis) is niet goed prospectief onderzocht. Aangenomen wordt dat *Candida* species relatief vaak aanleiding geeft tot disseminatie. De meest voorkomende strooihaard is een endofthalmitis of chorioretinitis. In een aantal studies is de incidentie van *Candida* endofthalmitis of – chorioretinitis beschreven tussen de 4 en 29 %. [103-107]. In een prospectieve studie onder 370 patiënten met candidemie die oogheelkundig werden vervolgd, werden in 16% verdachte afwijkingen in fundus gevonden; bij 11% waren de afwijkingen zeer waarschijnlijk door *Candida* veroorzaakt [107]. Voor een deel van de patiënten met oculaire candidiasis (chorioretinitis of endofthalmitis) is een langere therapieduur vereist dan de standaardbehandeling van ongecompliceerde candidemie gedurende 14 dagen na de laatste positieve bloedkweek. Daarom dienen deze patiënten geïdentificeerd te worden. Uit prospectief onderzoek blijkt dat de retinale laesies soms pas tijdens de candidemie in de loop van 1-2 weken ontstaan [107]. De commissie is van mening dat voor het bepalen van de behandelduur van candidemie bij iedere patiënt funduscopie wenselijk is, maar dat dit onderzoek de meeste informatie oplevert wanneer het kort voor het voorgenomen einde van de therapie plaatsvindt. Behandeling van oculaire candidiasis staat beschreven in hoofdstuk 3.2.

Andere frequent voorkomende manifestaties van disseminatie zijn spondylodiscitis, osteomyelitis [108], pulmonale strooihaarden [109] en renale abcessen [110]. Tevens kunnen intravasculaire foci, zoals een endocarditis, een geïnfecteerde trombus (al dan niet ter plaatse van een intravasculaire catheter) of een mycotisch aneurysma ontstaan. Er lijkt bij patiënten met candidemie een duidelijk verband te zijn tussen persisterend positieve bloedkweken en aanwezigheid van een geïnfecteerde intravasculaire catheter of een ander intravasculair focus. Gericht diagnostiek naar strooihaarden kan geschieden met echografie, CT, MRI of nucleaire technieken waaronder FDG-PET-scan of leukocytenscan. De FDG-PET-scan lijkt voor dit doel het meest sensitief [109].

De commissie is van mening dat persisterend positieve bloedkweken onder antifungale therapie na verwijderen van intravasculaire catheters aanleiding moeten geven tot nader onderzoek, gericht op intravasculaire foci. Onderzoek naar strooihaarden in overige organen dient slechts te geschieden op geleide van de kliniek en eventuele positieve kweken van overige materialen. Bij kinderen is gesuggereerd dat de nier relatief frequent een focus is bij persisterende positieve bloedkweken [111].

Conclusies vraag 3.1.d. Onderzoek naar secundaire strooihaarden bij candidemie

Conclusie 23 Niveau 2	Retinale strooihaarden treden relatief frequent op bij candidemie Donahue, 1994 [105], Rodriguez-Adrian, 2003[106], Oude Lashof [107](B)
Conclusie 24 Niveau 3	Retinale strooihaarden worden soms pas in de loop van 1-2 weken tijdens een candidemie manifest [107](B)
Conclusie 25 Niveau 4	Retinale strooihaarden vereisen een langere behandelingsduur dan een ongecompliceerde candidemie (D)
Conclusie 26 Niveau 4	Bij persisterende candidemie is frequent sprake van een persisterend intravasculair focus (D)
Conclusie 27 Niveau 3	Bij kinderen met een persisterende candidemie moet de nier als persisterend focus worden overwogen Zaoutis, 2004 [111](C)

Aanbeveling 15	Fundoscopie is bij elke patiënt met candidemie geïndiceerd vóór het staken van de antifungale behandeling.
-----------------------	--

Aanbeveling 16	Bij persisterend positieve bloedkweken met <i>Candida</i> dient gezocht te worden naar een onderliggend intravasculair focus.
-----------------------	---

3.1.e. Wat is de tweedelijns therapie van invasieve candidiasis bij falen van de primaire behandeling?

Bij een deel van de patiënten met invasieve candidiasis faalt de eerstelijns antifungale therapie. Tweedelijns- of salvage therapie is in een aantal niet-vergelijkende studies onderzocht. Hierbij moet onderscheid gemaakt worden tussen patiënten die faalden op eerstelijns therapie, en patiënten die slechts intolerant waren voor de eerstelijns therapie en die een aanzienlijk betere prognose hebben dan de eerstgenoemde groep.

In een retrospectieve analyse werd salvage therapie met ABLC beschreven bij patiënten die refractair of intolerant waren voor primaire therapie [27]. Bij de subgroep patiënten met invasieve candidiasis was de respons 71% (65/91). Het is niet bekend welk proportie van deze patiënten alleen intolerant was voor de primaire behandeling.

Voriconazol is beschreven als salvage therapie bij invasieve candidiasis [31, 112]. Meer dan 90% van de patiënten had een infectie die refractair was voor eerdere therapie. Bij patiënten met een invasieve candidiasis was de respons 56%; de respons van patiënten die eerder blootgesteld waren aan azolen was 58% [112].

Zowel met caspofungine als micafungine zijn salvage studies beschreven. In de caspofungine salvage studie was de respons bij patiënten met invasieve candidiasis 60% (9/15); 14 van de 15 patiënten hadden een infectie die refractair was voor eerdere therapie [113]. In een open label studie met micafungine zijn patiënten beschreven die salvage therapie kregen met micafungine, al dan niet in combinatie met het primair voorgeschreven antifungale middel [114]. Onder patiënten met salvage therapie die minimaal 5 dagen micafungine hadden gekregen was de respons 76% (22/29) met micafungine alleen en 72% (18/25) met de combinatie van micafungine en andere antifungale therapie. De resultaten voor de totale (modified intent to treat) populatie zijn niet vermeld; deze liggen doorgaans aanzienlijk lager dan de uitkomsten voor de subgroep van patiënten die minimaal 5 dagen succesvol zijn behandeld.

Conclusies vraag 3.1.e. Tweedelijns therapie van invasieve candidiasis bij falen van de primaire behandeling

Conclusie 28 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat ABLC equivalent of effectiever is dan andere salvage therapie voor de behandeling van invasieve candidiasis Walsh, 1998 [27](C)
Conclusie 29 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat voriconazol equivalent of effectiever is dan andere salvage therapie voor de behandeling van invasieve candidiasis Perfect, 2003 [31] Ostrosky-Zeichner, 2003 [112](C)
Conclusie 30 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat caspofungine equivalent of effectiever is dan andere salvage therapie voor de behandeling van invasieve candidiasis Kartsonis, 2004 [113](C)
Conclusie 31 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat micafungine alleen of in combinatie met een ander antifungaal middel equivalent of effectiever is dan andere salvage therapie voor de behandeling van invasieve candidiasis Ostrosky-Zeichner, 2005 [114](C)

Aanbeveling 17	Bij gebrek aan gegevens kan bij falen van de primaire therapie, na uitsluiten van foci van persisterende infectie, tweedelijns therapie worden ingesteld met een echinocandine, LFAB of voriconazol, met inachtneming van de behandelingsaanbevelingen voor de individuele <i>Candida</i> species.
-----------------------	--

3.1.f. Wat is de waarde van adjunctieve immunotherapie?

Bij 51 niet-neutropenische patiënten met candidemie of invasieve candidiasis werd in een kleine, placebogecontroleerde studie onderzocht of toevoeging van recombinant humaan granulocyte-colony stimulating factor (rhG-CSF) aan fluconazol waardevol is. De resolutie van infectie op dag 28 was 67% (14/21) in de rhG-CSF-groep vs. 50% (15/30) in de placebogroep. Patiënten die werden behandeld met rG-CSF klaarden de candidiasis sneller (mediaan 14 dagen) dan de placebogroep (mediaan 21 dagen, HR 1.88; 95%CI 0.9-3.92). Een stijging van de leukocyten tot tenminste $15 \times 10^9/l$ tijdens therapie was geassocieerd met een grotere kans op sneller klaren van de infectie (HR 2.77; 95%CI 1.3-5.92) en verminderde mortaliteit (HR 0.09; 95%CI 0.01-0.66) [115].

Efungumab, een recombinant monoklonaal antilichaam tegen heat-shock protein 90 werd vergeleken in een open placebogecontroleerde studie met placebo in 139 patiënten met candidemie of invasieve candidiasis. Patiënten werden behandeld met een lipide-formulering van amfotericine B (LFAB; ABLC of L-AmB) en kregen gerandomiseerd en geblindeerd adjuvante therapie met efungumab (2 dd 1 mg/kg, gedurende 5 dagen) of placebo [116].

De primaire respons op dag 10 van therapie in evalueerbare patiënten werd gerapporteerd als 47/56 (84%) in de efungumab-arm vs. 29/61 (48%, $p < 0.01$) in de placebo-arm. De overall mortaliteit op dag 33 was 16% in de efungumab en 21% in de placebo-arm ($p = 0.47$).

Deze studie is moeilijk te interpreteren om diverse redenen. Ten eerste werden ook patiënten geïncludeerd die voor randomisatie al behandeld werden met een ander antifungaal middel, alsmede patiënten met uitsluitend een positieve kweek van een tip van een intravasculaire catheter of een chirurgische wondinfectie. Ten tweede werd geen intent-to-treat analyse gepresenteerd en zijn de data niet door een onafhankelijke Data Review Committee vastgesteld en werden in de efungumab-arm 3 patiënten van analyse uitgesloten, van wie er 2 zijn overleden. Voorts is opvallend dat bijna 40% van de patiënten in de efungumab-arm reeds negatieve kweken had bij randomisatie, in vergelijking met circa 20% in de placebo-arm, en dat circa 50% van de patiënten in de LFAB/placebo-arm persisterende positieve kweken zou hebben gedurende meer dan 21 dagen, hetgeen in geen enkele andere candidiasis-trial werd gerapporteerd. Dit is opvallend in het licht van het feit dat LFAB niet geregistreerd zijn als primaire behandeling van invasieve candidiasis, doch desondanks als zodanig werden gebruikt in deze studie, met een hoog gerapporteerd percentage van falen. Tenslotte laat nadere analyse van de gepubliceerde data zien dat er een hogere mortaliteit ten gevolge van niet-*Candida*-gerelateerde oorzaken was in de efungumab-arm (9/59, 15% vs. 2/61, 3%; $p = 0.02$), hetgeen overigens niet in de publicatie werd vermeld. De EMEA heeft efungumab nog niet geregistreerd.

Conclusies vraag 3.1.f. Adjunctieve immunotherapie bij candidemie

Conclusie 32 Niveau 3	Het is in een studie met te weinig onderscheidend vermogen niet aangetoond dat de toevoeging van rhG-CSF zinvol is in de behandeling van patiënten met candidemie of invasieve candidiasis Kullberg, 1998 [115](B)
Conclusie 33 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat de combinatie van een antifungaal middel met efungumab even effectief of beter is dan monotherapie met een antifungaal middel bij patiënten met candidemie of invasieve candidiasis Pahl, 2006 [116](B)
Aanbeveling 18	Er is onvoldoende bewijs om routinematig adjunctieve immunotherapie toe te passen bij invasieve candidiasis.

3.1.g. Wat is de optimale behandeling van candidemie en acute gedissemineerde candidiasis bij kinderen?

Bij kinderen met invasieve candidiasis of candidemie is slechts één prospectieve gerandomiseerde studie verricht. De overige gegevens zijn gebaseerd op open-label of retrospectieve studies.

Vergelijkende studies

Bij 98 kinderen (<15 jaar) met candidemie of invasieve candidiasis is een dubbelblinde gerandomiseerde studie met micafungine (2 mg/kg/d) vs. L-AmB (3 mg/kg/d) uitgevoerd [117]. De respons aan het einde van therapie was 73% in de micafungine-arm vs. 76% ($p=0.73$) in de L-AmB-arm. Ook bij prematuren en kinderen jonger dan 2 jaar was er geen verschil tussen de twee behandelingsarmen. Er werd geen informatie over bijwerkingen gegeven.

In een kleine open-label, gerandomiseerde studie bij 23 neonaten werd fluconazol (oplaaddosis 10 mg/kg, nadien 5 mg/kg/d iv of po) vergeleken met c-AmB (1 mg/kg/d) [118]. Bij positieve liquorkweken werd 5-FC toegevoegd. De mortaliteit was 33% (4/12) in de fluconazolgroep vs. 45% (5/11, $p=0.55$) in de c-AmB/5FC groep. Patiënten behandeld met c-AmB ontwikkelden vaker hepatotoxiciteit dan de fluconazolgroep. Een prospectieve, open label vergelijkende studie tussen fluconazol (10 mg/kg/d) en itraconazol suspensie (10 mg/kg/d) bij 43 kinderen met candidemie toonde gelijkwaardige uitkomsten, een respons van 82% (18/22) vs. 81% (17/21) [119].

In een studie door Linder et al. werden twee lipide formuleringen van amfotericine B, L-AmB ($n=6$) en ABCD ($n=16$), vergeleken met c-AmB ($n=34$) bij 56 premature kinderen met candidemie [120]. De 3 groepen waren niet vergelijkbaar aan het begin van de studie: patiënten in de ABCD-arm hadden een significant lager geboortegewicht, een langere beademingsduur voor start therapie en een slechtere nierfunctie in vergelijking met de 2 andere groepen. Tevens waren de neonaten in de LFAB-arm jonger dan de c-AmB groep. De respons was 67.6% voor c-AmB, 83.3% voor L-AmB en 57.1% voor ABCD (n.s.).

Open studies

In een grote prospectieve survey onder meer dan 4500 neonaten met 'extremely low birth weight' (<1000 g) waren 320 gevallen (7%) van invasieve candidiasis, waaronder 27 met meningitis [121]. Vrijwel alle patiënten werden behandeld met een AmB preparaat; ervaring met fluconazol als enige therapie was in deze studie beperkt tot slechts 4 gevallen. Een deel van de patiënten werd behandeld met LFAB, doch de respons voor de verschillende antifungale middelen werd niet gerapporteerd.

L-AmB leek veilig en effectief te zijn bij doseringen van 2.5 tot 7 mg/kg/d bij 24 very low birth weight prematuren en bij 41 neonaten met candidemie [122, 123]. ABLC toonde in een prospectieve open-label studie een respons van 81% (22/27) bij pediatrische patiënten met invasieve candidiasis [19]. In 2 retrospectieve series met ABLC werd een respons van 37.4% (65/174) tot 58% (11/19) bij kinderen met invasieve candidiasis gerapporteerd [20, 24].

Fluconazol is in een open studie beoordeeld bij 40 kinderen met candidemie. Van de 40 zijn er 34 met fluconazol monotherapie en 6 met combinatietherapie fluconazol / c-AmB behandeld, met een respons van 70% (28/40) [124].

Conclusies vraag 3.1.g. Behandeling van candidemie en acuut gedissemineerde candidiasis bij kinderen

Conclusie 34 Niveau 3	Micafungine lijkt even effectief als L-AmB in de behandeling van invasieve candidiasis bij kinderen Queiroz-Telles, 2008 [117](B).
Conclusie 35 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat fluconazol en c-AmB equivalent zijn voor de behandeling van candidemie bij neonaten Driessen, 1996 [118](B); Huttova, 1998 [124](C).
Conclusie 36 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat fluconazol en itraconazol equivalent zijn voor de behandeling van kinderen met candidemie Mondal, 2004 [119](B)
Conclusie 37 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat LFAB (L-AmB, ABLC of ABCD) equivalent of beter zijn dan c-AmB voor de behandeling van candidemie bij neonaten en kinderen Linder, 2003 [120](B) Walsh, 1999 [19](C). Wiley, 2005 [24](C), Herbrecht, 2001 [20](C). Juster-Reicher, 2000, 2003[122, 123](C)

Overige overwegingen

Aangezien er geen studies van voldoende omvang en kwaliteit zijn verricht onder kinderen met candidemie of invasieve candidiasis baseert de commissie de behandelingsadviezen voor kinderen op die van volwassenen. Hierbij wordt aangetekend dat anidulafungine en caspofungine (nog) niet zijn geregistreerd voor kinderen en voriconazol alleen bij kinderen ouder dan 2 jaar is geregistreerd. Daarnaast moet worden opgemerkt dat bij neonaten *C. parapsilosis* vaker voorkomt, waartegen echinocandines minder actief zijn. Rekening houdend met deze overwegingen kan het gebruik van echinocandines als tweede keus in individuele gevallen worden overwogen.

Micafungine is door de EMEA voor kinderen <16 jaar geregistreerd, doch slechts voor gebruik als andere antifungale middelen niet toepasbaar zijn. Dit was op grond van het in dierexperimenteel onderzoek vastgestelde verband met ontstaan met hepatocellulaire tumoren. De commissie ziet derhalve vooralsnog geen plaats voor micafungine in de antifungale therapie.

Bij neonatale candidiasis is gebruik van fluconazol slechts beperkt in de literatuur beschreven. Op grond van klinische ervaring acht de commissie fluconazol desondanks een optie bij neonatale candidiasis. Als alternatief kan bij neonaten een amfotericine B preparaat (c-AmB of LFAB) worden gebruikt.

Aanbeveling 19	Voor het kind met een ongecompliceerde candidemie, die niet (profylactisch of therapeutisch) is voorbehandeld met een azol, verdient fluconazol (oplaaddosis 12 mg/kg, nadien 6 mg/kg/d) als initiële therapie de voorkeur. Bij premature neonaten komt c-AmB (1.0 mg/kg/d) in aanmerking.
Aanbeveling 20	Het kind dat recent met fluconazol werd voorbehandeld dient initieel behandeld te worden met een breedspectrum middel, zoals een amfotericine B preparaat (c-AmB 1.0 mg/kg/d bij neonaten < 3 mnd of LFAB 3 mg/kg/d) of voriconazol (2 dd 7 mg/kg iv), totdat de species en gevoeligheid bekend zijn.
Aanbeveling 21	Bij instabiele kinderen met een candidemie is een breedspectrum antifungaal middel eerste keus, totdat de species en gevoeligheid bekend zijn. Hiervoor is LFAB (3 mg/kg/d) eerste keus. Bij premature neonaten komt c-AmB (1.0 mg/kg/d) in aanmerking.
Aanbeveling 22	Bij neutropenische kinderen zonder voorbehandeling met azolen kan gekozen worden tussen fluconazol (oplaaddosis 12 mg/kg, nadien 6 mg/kg/d) en een breedspectrum middel. De lokale epidemiologie van <i>Candida</i> species vormt hierbij een belangrijke leidraad.

3.2. Wat is de optimale behandeling van overige gelokaliseerde *Candida*-infecties?

- a. *Candida*-endofthalmitis
- b. Candidurie
- c. *Candida*-oesofagitis
- d. *Candida*-peritonitis (bij CAPD of chirurgisch)

3.2.a. *Candida*-endofthalmitis

Candida endofthalmitis is een belangrijke complicatie van candidemie. De incidentie van oculaire *Candida* infecties is 4-29% in studies in die verricht zijn bij patiënten met candidemie [103-107, 125]. De optimale behandeling van *Candida* endofthalmitis is nooit in vergelijkende studies onderzocht. De enige gegevens over behandeling van oculaire candidiasis komen uit studies met c-AmB of azolen; gebruik van echinocandinen voor deze indicatie is slechts in casuïstiek beschreven.

De behandeling van oculaire candidiasis bestaat zonodig uit drie componenten: toediening van systemische antifungale therapie, intravitreale injectie van antifungale middelen en vitrectomie. Systemische therapie met amfotericine B dringt niet goed door in het glasvocht; daarentegen bereiken de azolen daar wel goede concentraties [126, 127]. Echinocandinen bereiken lage concentraties in liquor cerebrospinalis en in het oog en worden daarom niet als eerste keus geacht voor de behandeling van *Candida* endofthalmitis of chorioretinitis [128].

In een serie van patiënten met *C. albicans* endofthalmitis of chorioretinitis werd de waarde van late vs. vroege vitrectomie beschreven [129]. De 7 patiënten die binnen 1 week een vitrectomie ondergingen ontwikkelden geen complicaties. De overige behandelingen (late vitrectomie of alleen antifungale therapie) leidden vrijwel alle tot complicaties.

In een grote gerandomiseerde trial tussen voriconazol en c-AmB gevolgd door fluconazol werden patiënten prospectief oogheelkundig vervolgd. Veertig van de 370 patiënten met candidemie ontwikkelden een waarschijnlijke *Candida* chorioretinitis of endofthalmitis. Herstel was volledig in 28/40 (70%) met systemische behandeling met voriconazol of met amfotericine B gevolgd door fluconazol [107]. Bij geen van deze patiënten is vitrectomie verricht of intravitreaal antifungale medicatie toegediend.

Conclusies vraag 3.2.a. Behandeling van *Candida*-endofthalmitis en chorioretinitis

Conclusie 38 Niveau 3	De behandeling van <i>Candida</i> endofthalmitis berust zonodig op een combinatie van systemische antifungale therapie, intravitreale injectie van antifungale middelen, en vitrectomie Brooks, 1989 [104], Parke, 1982 [103], Nolla-Salas, 1996 [125], Donahue, 1994 [105], Rodriguez-Adrian, 2003 [106](C)
Conclusie 39 Niveau 3	Vroege vitrectomie binnen 1 week na het ontstaan van <i>Candida</i> endofthalmitis lijkt de prognose te verbeteren Martinez-Vazquez, 1998 [129](C)
Conclusie 40 Niveau 3	Echinocandinen bereiken onvoldoende concentraties in het glasvocht Goldblum D, 2007 [128](C)
Conclusie 41 Niveau 3	Fluconazol, voriconazol of de combinatie van AmB + flucytosine bereiken therapeutische concentraties in het glasvocht en hebben een rol in de behandeling van <i>Candida</i> endofthalmitis en chorioretinitis Brooks, 1989 [104], Parke, 1982 [103], Nolla-Salas, 1996 [125], Donahue, 1994 [105], Rodriguez-Adrian, 2003 [106], Oude Lashof, 2005 [107](C)

Overige overwegingen

Er zijn geen studies verricht naar het additionele effect van intravitreaal c-AmB, al dan niet na vitrectomie. Het risico op het ontstaan van retinanecrose door intravitreaal c-AmB moet worden afgewogen tegen het potentiële gunstige antifungale effect. Mede gezien de matige penetratie van de meeste systemische antifungale middelen acht de commissie bij ernstige *Candida* endofthalmitis intravitreaal c-AmB als aanvulling op systemische antifungale therapie geïndiceerd.

Op grond van preklinische gegevens wordt aangenomen dat de combinatie van flucytosine en amfotericine B synergistisch is. Flucytosine bereikt hoge concentraties in het oog. Wanneer voor therapie met amfotericine B wordt gekozen, acht de commissie bij ernstige *Candida* endofthalmitis de combinatie met flucytosine aangewezen.

Over de behandelingsduur van oculaire candidiasis zijn weinig gegevens bekend. Bij een ongecompliceerde chorioretinitis wordt op grond van klinische ervaring een behandelingsduur van 2-4 weken aangehouden bij

resolutie van de fundusafwijkingen. Voor een endofthalmitis is in het algemeen een behandelingsduur van 6 weken tot 3 maanden noodzakelijk, afhankelijk van het klinisch beloop.

Aanbeveling 23	Een <i>Candida</i> chorioretinitis of endofthalmitis dient systemisch te worden behandeld met een azol (fluconazol oplaaddosis 800mg, daarna 1 dd 400mg, of voriconazol iv oplaaddosis 2 dd 6 mg/kg, daarna 2 dd 3 mg/kg, of 2 dd 200mg po), vanwege de goede penetratie in het corpus vitreum. Bij invasie in het glasvocht dient tevens een vitrectomie plaats te vinden, gecombineerd met intravitreaal c-AmB. De behandeling is doorgaans langdurig en afhankelijk van het klinisch beloop.
-----------------------	---

3.2.b. Candidurie

Een positieve urinekweek voor *Candida* kan een uiting zijn van kolonisatie, van cystitis of van pyelonefritis. In een prospectieve surveillancestudie onder 530 patiënten met een positieve urinekweek voor *Candida* werd in 22% de blaascatheter verwijderd, in 49% werd antifungale therapie gestart met of zonder catheterverwijdering en in 29% vond geen interventie plaats [130]. De candidurie verdween in 75.5% van de onbehandelde patiënten vs. 35.3% na catheterverwijdering vs. 50.2% na antifungale therapie. Slechts 7 patiënten (1.3%) ontwikkelden candidemie.

Asymptomatische candidurie

In een placebogecontroleerde dubbelblinde studie bij 316 patiënten met asymptomatische candidurie werd 200 mg fluconazol gedurende 14 dagen vergeleken met placebo [131]. Verwijderen van de blaascatheter alleen leidde reeds in 20% tot klaring van de *Candida*. Na 2 weken behandeling had 50% in de fluconazolgroep negatieve kweken, vs. 29% van de placebo-arm ($p < 0.001$). Twee weken na het einde van de behandeling was dit verschil echter verdwenen (68% vs. 65%) [131]. Dit gold voor zowel patiënten met een verblijfs-catheter als patiënten zonder catheter. Er was geen verschil in mortaliteit en geen van de patiënten ontwikkelde een candidemie.

Blaasspoeling met c-AmB (50-200 µg per ml) werd vergeleken met systemische antifungale therapie in een prospectieve, gerandomiseerde studie. Zeven dagen na de behandeling was er geen verschil tussen de kortdurende systemische behandeling en de blaasspoelingen met AmB [132]. Een andere studie vergeleek fluconazol (200mg/d po, 7dgn) met c-AmB-blaasspoelingen (50mg/l) gedurende 1 of 7 dagen. Er was geen verschil in respons tussen de drie groepen [133].

Symptomatische candidurie en invasieve renale candidiasis

Er zijn geen studies verricht naar de incidentie en behandeling van symptomatische *Candida*-cystitis en pyelonefritis. In een grote gerandomiseerde studie tussen voriconazol en c-AmB gevolgd door fluconazol presenteerden 5 patiënten (1.4%) zich met een bewezen *Candida* pyelonefritis als bron van de candidemie [84]. In een oudere serie uit één centrum hadden 26/249 (10.4%) patiënten met een candidemie tevens candidurie bij opname [134]. De meesten hiervan hadden een ureterobstructie en hadden een recente urologische ingreep ondergaan.

Conclusies vraag 3.2.b. Behandeling van candidurie

Conclusie 42 Niveau 3	Bij patiënten met candidurie lijkt verwijdering van blaascatheter of starten van antifungale therapie geen meetbaar effect te hebben op de resolutie van candidurie Kauffman, 2000 [130](C)
Conclusie 43 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat fluconazol voor de behandeling van asymptomatische candidurie beter is dan placebo Sobel, 2000 [131](A2)
Conclusie 44 Niveau 2	Blaasspoelingen met c-AmB zijn niet effectiever dan systemische antifungale therapie Leu, 1995[132](B); Fan-Havard, 1995 [133](B)
Conclusie 45 Niveau 3	Symptomatische candidurie of invasieve renale candidiasis, in het bijzonder bij urinewegobstructie, kan leiden tot complicaties en dient te worden behandeld Kullberg, 2005 [84](C).

Overige overwegingen

Asymptomatische candidurie komt relatief frequent voor, doch is niet geassocieerd met klinische consequenties. De twee hier beschreven prospectieve studies tonen dat asymptomatische candidurie vrijwel nooit aanleiding geeft tot invasieve candidiasis, dat antifungale behandeling weinig succesvol is en niet vaker tot eradicatie leidt dan verwijderen of verwisselen van een eventuele aanwezige verblijfs catheter zonder antifungale behandeling. Hoewel specifieke gegevens ontbreken wordt behandeling van asymptomatische candidurie wel overwogen bij patiënten met een ernstige neutropenie, een niertransplantatie, bij neonaten met een laag geboortegewicht en vóór renale chirurgie.

Symptomatische, opstijgende candidiasis van de urinewegen is relatief zeldzaam, meestal gerelateerd aan obstructie en kan wel gecompliceerd verlopen. Naar de specifieke behandeling hiervan zijn geen studies verricht. De commissie heeft overwogen dat echinocandinen niet in de urine worden uitgescheiden en voor deze indicatie nauwelijks zijn onderzocht en dat er voor c-AmB gezien de renale bijwerkingen voor deze indicatie geen plaats is. Derhalve wordt aanbevolen symptomatische, invasieve renale candidiasis te behandelen met een azol, waarbij de keuze tussen fluconazol en voriconazol gemaakt dient te worden op grond van species en gevoeligheid. Een behandelingsduur van 2 weken na opheffen van de urinewegobstructie lijkt afdoende; bij stenen of andere corpora aliena of persisterende obstructie is langere behandeling noodzakelijk.

Aanbeveling 24	Bij asymptomatische candidurie moet het verwijderen of verwisselen van eventuele blaascatheters overwogen worden. Er is geen plaats voor antifungale behandeling, behalve bij patiënten met een ernstige neutropenie, een niertransplantatie, bij low birth weight neonaten en vóór renale chirurgie.
-----------------------	---

Aanbeveling 25	Symptomatische candidurie of invasieve renale candidiasis dient behandeld te worden met fluconazol.
-----------------------	---

3.2.c. *Candida*-oesofagitis

De behandeling van *Candida* oesofagitis is onderzocht in een aantal dubbelblinde gerandomiseerde studies, in het bijzonder bij HIV-positieve patiënten [135-142]. In deze studies werd fluconazol vergeleken met itraconazol capsules [136], itraconazol orale oplossing (OS) [141], itraconazol + flucytosine [135], voriconazol [137], caspofungine [139] en micafungine [140]. Tevens zijn caspofungine en c-AmB onderling vergeleken [138, 142].

Fluconazol (2 dd 100 mg po) werd vergeleken met itraconazol (capsules 2 dd 100 mg) in een open gerandomiseerde studie bij 2213 HIV-positieve patiënten [135]. De endoscopische respons na 2 weken behandeling was 81.2% (fluconazol) vs. 65.6% (itraconazol; $p < 0.001$). Bij patiënten met persisterende afwijkingen was de endoscopische respons na 5 weken behandeling gelijk (97.0% vs. 97.6%, $p = 0.91$). Behandeling faalde in 22.3% (fluconazol) vs. 26.6% (itraconazol; 95%CI voor het verschil, -7.9% tot -0.7%, $p = 0.022$).

In een soortgelijke studie werd fluconazol (3 mg/kg/d) dubbelblind vergeleken met de combinatie van itraconazol (capsules 3 mg/kg/d) en 5-FC (100 mg/kg/d) en met placebo gedurende 2 weken bij 85 AIDS-patiënten met een *Candida* oesofagitis [136]. Na 2 weken werden patiënten uit de placebogroep alsnog dubbelblind gerandomiseerd naar een behandelingsarm en kregen 2 weken therapie. De endoscopische respons na 2 weken therapie was 68.9% (fluconazol) vs. 72.4% (itraconazol + 5FC; $p = 0.77$), vs. een partiële respons van 22.7% in de placebo-arm. Ook na 4 weken (92.5% vs. 95%) en 3 maanden (89.8% vs. 94.8%) was de endoscopische respons niet significant verschillend.

Fluconazol (100 mg/d; oplaaddosis 200 mg) werd met itraconazol OS (100 mg/d; oplaaddosis 200 mg) vergeleken bij 126 immuungecompromitteerde patiënten met *Candida* oesofagitis [141]. De klinische respons aan het einde van behandeling (3-8 weken) was 91% (fluconazol) vs. 94% (itraconazol; $p = 0.53$). Er was eveneens geen verschil in de endoscopische ($p = 0.2$) of mycologische respons ($p = 0.06$) aan het einde van behandeling.

Ally et al. vergeleek voriconazol (400 mg/d) met fluconazol (200 mg/d; oplaaddosis 400 mg) in een dubbelblinde studie bij 391 immuungecompromitteerde patiënten met *Candida* oesofagitis [137]. Patiënten werden 2 tot 6 weken behandeld, afhankelijk van de ernst en de respons op therapie. De endoscopische respons aan het einde van therapie was 82.0% (164/200, voriconazol) vs. 83.2% (159/191, fluconazol; $p = 0.74$). De klinische respons was 88.0% vs. 91.1% ($p = 0.31$).

Caspofungine (50 mg iv) is vergeleken met fluconazol (200 mg iv) voor de behandeling van *Candida* oesofagitis bij 177 immuungecompromitteerde patiënten in een dubbelblinde studie [139]. De gecombineerde respons (endoscopisch en klinisch) 5-7 dagen na het einde van behandeling bij patiënten die minimaal 5 dagen therapie hadden ontvangen was 81% (66/81, caspofungine) vs. 85% (80/94, fluconazol; p=0.52). Tijdens 4 weken follow-up traden relapses op in 28% (18/64, caspofungine) vs. 17% (12/72, fluconazol; p=0.11).

In de dubbelblinde 4-armige 'dose-finding' studie werden 3 verschillende doseringen caspofungine vergeleken met c-AmB (0.5 mg/kg/d i.v.) bij patiënten met orofaryngeale of oesofageale candidiasis [142]. Bij de 88 patiënten met een oesofageale candidiasis was de endoscopische respons 3-4 dagen na het einde van behandeling 67% (caspofungine 35 mg/d; n=21) vs. 90% (caspofungine 50 mg/d; n=20) vs. 77% (caspofungine 70 mg/d; n=2) vs. 61% (c-AmB; n=23). Caspofungine 50 mg/d was significant beter dan c-AmB (p=0.03). In een dubbelblinde 3-armige vervolgstudie is caspofungine (50 vs. 70 mg/d) vergeleken met c-AmB (0.5 mg/kg/d i.v.) gedurende 14 dagen [138]. Gecombineerde (endoscopische en klinische) respons 14 dagen na einde van therapie was 74% (34/46, caspofungine 50 mg/d) vs. 89% (25/28, caspofungine 70 mg/d) vs. 63% (34/54; c-AmB). Caspofungine 70 mg/d was significant beter dan c-AmB (p=0.012).

Micafungine is in verschillende doseringen dubbelblind vergeleken met fluconazol bij 245 HIV-positieve patiënten met *Candida* oesofagitis [140]. De endoscopische respons aan het einde van therapie was 68.8% (44/64, micafungine 50 mg/d) vs. 77.4% (48/62, micafungine 100 mg/d) vs. 89.8% (53/59, micafungine 150 mg/d) vs. 86.7% (52/60, fluconazol 200 mg/d). Micafungine 50 mg/d was significant slechter dan fluconazol (p=0.021) en dan micafungine 150 mg/d (p=0.004). Twee weken na het staken van therapie was de respons 53.1%, 71.0% 84.7% vs. 81.7% voor fluconazol. Tijdens follow-up traden 9 relapses op in de micafungine-arm, vs. geen in de fluconazol-arm (p=0.07).

Anidulafungine (50 mg/d; oplaaddosis 100 mg) werd dubbelblind vergeleken met fluconazol (100 mg/d; oplaaddosis 200 mg) bij 601 patiënten met *Candida* oesofagitis [143]. De endoscopische respons aan het einde van therapie was 97.2% (242/249, anidulafungine) vs. 98.8% (252/255, fluconazol; p=0.19). Twee weken na het staken van behandeling was de endoscopische respons 64.4% (150/233, anidulafungine) vs. 89.5% (205/229, fluconazol; p <0.001).

Opmerking: Een gecombineerde analyse van de bovengenoemde studies suggereert een significant hoger percentage van recidieven na behandeling met echinocandinen vergeleken met fluconazol (24 % vs. 10%; p<0.001).

De optimale behandelingsduur van *Candida* oesofagitis is niet onderzocht. Geadviseerd wordt patiënten minimaal 2 weken te behandelen. Op grond van het klinische en eventuele endoscopische beeld kan deze behandeling worden verlengd.

Conclusies vraag 3.2.c. Behandeling van *Candida* oesofagitis

Conclusie 46	Fluconazol is effectiever dan itraconazolcapsules voor de behandeling van <i>Candida</i> oesofagitis bij HIV-positieve patiënten.
Niveau 3	Barbaro, 1996 [135](A2).
Conclusie 47	Het is niet aangetoond dat de combinatie van itraconazol+5FC gelijkwaardig is aan fluconazol voor de behandeling van <i>Candida</i> oesofagitis bij HIV-positieve patiënten.
Niveau 3	Barbaro, 1996 [136](B).
Conclusie 48	Itraconazol OS en voriconazol zijn even effectief als fluconazol voor de behandeling van <i>Candida</i> oesofagitis bij immuungecompromitteerde patiënten.
Niveau 3	Wilcox, 1997 [141](A2); Ally, 2001 [137](A2)
Conclusie 49	Caspofungine (50-70 mg/d) is effectiever dan c-AmB voor de behandeling van <i>Candida</i> oesofagitis.
Niveau 3	Villanueva, 2001 [138](B); Arathoon, 2002 [142](B)
Conclusie 50	Caspofungine, micafungine en anidulafungine zijn even effectief als fluconazol voor de behandeling van <i>Candida</i> oesofagitis bij immuungecompromitteerde patiënten, doch leiden frequenter tot recidieven.
Niveau 2	Villanueva, 2002 [139](A2); de Wet, 2004 [140](A2); Ally, 2001 [137](A2); Krause, 2004 [143](A2)

Aanbeveling 26	Voor behandeling van een <i>Candida</i> oesofagitis heeft fluconazol (oplaaddosis 400mg, daarna 200 mg/d) gedurende 2 weken de voorkeur.
Aanbeveling 27	Voor behandeling van een <i>Candida</i> oesofagitis door fluconazol-resistente <i>Candida</i> species komt op geleide van het gevoeligheidsspectrum voriconazol in aanmerking, of als tweede keus een echinocandine.

3.2.d. *Candida*-peritonitis

Candida peritonitis ontstaat doorgaans na abdominale chirurgie, darmperforatie of naadlekkage, of bij patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) [144, 145]. In een retrospectieve case-control studie was de lethaliteit bij *Candida* peritonitis significant hoger dan bij peritonitis door andere verwekkers (48% vs. 28%, $p < 0.001$) [146]. In een soortgelijke serie van patiënten met een acute necrotiserende pancreatitis met polymicrobiële flora was de lethaliteit bij aanwezigheid van *Candida* species significant hoger (7/13 vs. 3/24, $p < 0.002$).

Er zijn geen gerandomiseerde trials waarin specifiek de behandeling van *Candida* peritonitis is onderzocht. In de vergelijkende trial van caspofungine vs. c-AmB bij invasieve candidiasis is een aantal patiënten geïncubeerd met een *Candida* peritonitis. De respons was bij peritonitis 100% (caspofungine; 8/8) vs. 87.5% c-AmB, 7/8, n.s.) en bij intra-abdominale abcessen 75% (3/4) vs. 33.3% (3/9; n.s.) [86].

In de vergelijkende trial van micafungine vs. L-AmB was de respons bij patiënten met *Candida* peritonitis 73% (14/17; micafungine) vs. 82% (8/11; L-AmB; $p = 0.54$) [88]; in de gerandomiseerde studie van micafungine vs. caspofungine 62% (8/13; micafungine) vs. 40% (2/5; caspofungine; $p = 0.41$) [89]. In de gerandomiseerde studie van anidulafungine vs. fluconazol was de respons bij *Candida* peritonitis en intra-abdominale abcessen 75% (6/8; anidulafungine) vs. 50% (7/14; fluconazol; $p = n.s.$) [87].

Voor ontstaan van een CAPD-peritonitis door *Candida* species zijn antibioticagebruik en eerder doorgemaakte peritonitis belangrijke risicofactoren [147]. Behandeling vindt doorgaans plaats door verwijderen van de CAPD-catheter en i.v. toediening van fluconazol of c-AmB. Vergelijkende studies zijn niet verricht; van i.v. c-AmB is meer toxiciteit beschreven. Amfotericine B kan een chemische peritonitis veroorzaken en dient niet intraperitoneaal te worden toegediend.

Conclusies vraag 3.2.d. Behandeling van *Candida*-peritonitis

Conclusie 51 Niveau 4	<i>Candida</i> peritonitis, zowel chirurgisch als bij CAPD, is een potentieel lethale aandoening die systemisch behandeld moet worden met antifungale therapie. Alden, 1989 [144](D), Calandra, 1989 [145](D), Hoerauf, 1998 [148](C), Montravers, 2006 [146](C)
Conclusie 52 Niveau 3	Succesvolle behandeling van <i>Candida</i> -peritonitis is beschreven met fluconazol, caspofungine, micafungine, anidulafungine, c-AmB en L-AmB Mora-Duarte, 2002, [86](C), Kuse, 2007 [88](C), Pappas, 2007 [89](C), Reboli, 2007 [87](C)

Overige overwegingen

Er zijn geen vergelijkende studies met voldoende onderscheidend vermogen naar de optimale behandeling van *Candida* peritonitis. Op grond van de gepubliceerde gegevens en de klinische ervaring adviseert de commissie peritonitis door fluconazol-gevoelige *Candida* species te behandelen met fluconazol. Bij resistentie kan op grond van het gevoeligheidspatroon gekozen worden voor een echinocandine. Voriconazol is voor deze indicatie niet onderzocht, doch de commissie acht op grond van de effectiviteit van bij gedissemineerde candidiasis [84] de keus voor voriconazol in specifieke gevallen gerechtvaardigd, evenals voor L-AmB. Voor c-AmB acht de commissie op grond van het bijwerkingenprofiel geen plaats.

Aanbeveling 28	Voor behandeling van een <i>Candida</i> peritonitis heeft fluconazol (oplaaddosis 800mg, daarna 400 mg/d) gedurende ten minste 2 weken de voorkeur. Bij fluconazol-resistente <i>Candida</i> species komt op geleide van het gevoeligheidsspectrum een echinocandine in aanmerking, of als tweede keus voriconazol of L-AmB.
-----------------------	--

3.3. Wat is de optimale behandeling van orofaryngeale candidiasis?

De behandeling van orofaryngeale candidiasis (OPC) is in meerdere gerandomiseerde trials onderzocht bij patiënten met kanker of HIV/AIDS. Miconazol in mucosale tabletten (10 mg/d) werd in een open gerandomiseerde studie vergeleken met ketoconazol (400 mg/d) bij 357 HIV-positieve patiënten met OPC [149]. De klinische respons na 7 dagen behandeling was 87% (miconazol) vs. 90% (ketoconazol; $p = \text{n.s.}$). Miconazol orale gel is in een open gerandomiseerde studie vergeleken met nystatinesuspensie bij 212 kinderen < 1 jaar met OPC [150]. De klinische respons na 12 dagen therapie was 96.2% (miconazol) vs. 44.9% (nystatine; $p < 0.01$).

Opmerking: miconazol en nystatine zijn niet prospectief vergeleken bij volwassenen of oudere kinderen. De klinische ervaring bij deze patiëntengroepen suggereert wel een grotere activiteit van miconazol.

Fluconazol (50 mg/d) werd vergeleken met ketoconazol (200 mg/d) in een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 37 HIV-positieve patiënten met OPC [151]. De respons na 28 dagen behandeling was 100% (17/17; fluconazol) vs. 75% (12/16; ketoconazol; $p = 0.045$).

Fluconazol suspensie (100 mg/d) werd vergeleken met nystatine suspensie (4dd 500.000U) bij 167 HIV-positieve patiënten met OPC in een open gerandomiseerde studie [152]. De klinische respons na 14 dagen behandeling was 87% voor fluconazol vs. 52% ($p < 0.01$) voor nystatine. De mycologische eradicatie was 60% vs. 6% ($p < 0.001$).

Fluconazol suspensie (50 mg/d) werd in een open gerandomiseerde studie vergeleken met amfotericine B orale suspensie (3 dd 500mg) gedurende 7-14 dagen bij 305 patiënten met OPC [153]. De klinische respons aan het einde van therapie was 81% (fluconazol) vs. 87% (AmB; $p = 0.13$). De mycologische respons was 35% (fluconazol) vs. 46% (AmB; $p = 0.08$). Strikt genomen heeft deze studie onvoldoende onderscheidend vermogen om equivalentie aan te tonen.

Itraconazol OS (200 mg/d) werd in een open gerandomiseerde studie vergeleken met clotrimazol (5 dd 10 mg) in 149 patiënten met OPC [154]. Na 14 dagen behandeling was de gecombineerde klinische en mycologische respons 53% (itraconazol) vs. 32% (clotrimazol; $p < 0.01$).

Itraconazol OS (200 mg/d, gedurende 7 of 14 dagen) werd in een open gerandomiseerde studie vergeleken met fluconazol (capsules 100 mg/d, 14 dagen) bij 179 HIV-positieve patiënten met OPC [155]. De klinische respons was 87% (fluconazol) vs. 86% (itraconazol 7 dagen) vs. 97% (itraconazol 14 dagen; $p = 0.05$ vs. fluconazol).

Itraconazol OS (200 mg/d gedurende 7 dagen vs. 100 mg/d gedurende 14 dagen) werd in een dubbelblinde studie vergeleken met fluconazol (100 mg/d, 14 dagen) bij 196 HIV-positieve patiënten met OPC [156]. De klinische respons was 82% (51/62; itraconazol 7 dagen) vs. 90% (54/60; itraconazol 14 dagen vs. 90% (65/72; fluconazol; $p = \text{n.s.}$).

Itraconazol (capsules 200 mg/d, 15 dagen) werd vergeleken met fluconazol (100 mg/d, 10 dagen) bij 252 kankerpatiënten met OPC in een open gerandomiseerde studie [157]. De klinische respons was 74% fluconazol) vs. 62% (itraconazol; $p = 0.04$). De mycologische respons was 80% vs. 68% ($p = 0.03$).

In een open gerandomiseerde trial werd fluconazol (100 mg/d; oplaaddosis 200 mg) vergeleken met posaconazol (100 mg/d; oplaaddosis 200 mg) gedurende 14 dagen bij 350 HIV-positieve patiënten met OPC [158]. De klinische respons na 14 dagen was 92.5% (fluconazol) vs. 91.7% (posaconazol; 95%CI –6.61-5.04%).

Caspofungine werd in 3 doseringen (35 mg, 50 mg en 70 mg/d) in een dubbelblinde studie met c-AmB (0.5 mg/kg i.v.) vergeleken in 52 patiënten met OPC. De klinische respons was 84% (11/13; caspofungine 35 mg/d) vs. 93% (13/14; caspofungine 50 mg/d) vs. 92% (12/13; caspofungine 70 mg/d) vs. 67% (8/12) voor c-AmB [142].

Conclusies vraag 3.3. Behandeling van orofaryngeale candidiasis

Conclusie 53	Fluconazol is effectiever dan nystatine suspensie, miconazol orale gel en ketoconazol bij de behandeling van OPC
Niveau 3	Van Roey, 2004 [149](A2), Hoppe, 1997 [150](A2), De Wit, 1989 [151](A2), Pons, 1997 [152](A2)
Conclusie 54	Miconazol orale gel is effectiever dan nystatine voor de behandeling van OPC bij kinderen < 1 jaar
Niveau 3	Hoppe, 1997 [150](A2)

Conclusie 55 Niveau 3	AmB suspensie lijkt even effectief als fluconazol in de behandeling van OPC bij niet-immuungecompromitteerde patiënten Taillandier, 2000 [153](A2)
Conclusie 56 Niveau 3	Itraconazol OS is effectiever dan clotrimazol voor de behandeling van OPC Murray, 1997 [154](A2)
Conclusie 57 Niveau 3	Fluconazol is effectiever dan itraconazol capsules voor de behandeling van OPC bij kankerpatiënten. Oude Lashof, 2004 [157](A2)
Conclusie 58 Niveau 1	Itraconazol OS is even effectief als fluconazol voor de behandeling van OPC Graybill, 1998 [155](A2), Phillips, 1998 [156](A2).
Conclusie 59 Niveau 3	Posaconazol is even effectief als fluconazol voor de behandeling van OPC bij HIV-positieve patiënten Vazquez, 2006 [158](A2)
Conclusie 60 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat caspofungine equivalent of effectiever is dan c-AmB i.v. bij patiënten met OPC Arathoon, 2002 [142](B)

Overige overwegingen

De gerandomiseerde studies naar de behandeling van OPC zijn voornamelijk verricht onder immuungecompromitteerde HIV-positieve patiënten en patiënten met kanker. Behandeling met miconazol gelei is niet in gerandomiseerde studies onderzocht bij volwassenen. De klinische ervaring suggereert dat miconazol vaak (initieel) effectief is. Derhalve kan bij ongecompliceerde OPC miconazol als eerste keus overwogen worden. Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten verdient in het algemeen initiële therapie met fluconazol of itraconazol OS de voorkeur.

Itraconazol in orale oplossing (OS) wordt beter geresorbeerd dan itraconazol capsules. Itraconazol OS is even effectief gebleken als fluconazol capsules. Of fluconazol orale suspensie (nog) effectiever is dan fluconazol capsules is niet onderzocht. Voor beide middelen in suspensie kan aangenomen worden dat het lokale effect in belangrijke mate bijdraagt naast het systemische effect. In de meeste gerandomiseerde studies is geen onderscheid gemaakt tussen eerste of herhaalde episoden van OPC bij een patiënt. De commissie is van mening dat de aanbevelingen voor fluconazol en itraconazol ook van toepassing zijn bij recidieven van OPC. Aangetekend wordt dat bij doorbraakinfecties onder therapie of herhaalde recidieven de *Candida* species en gevoeligheid dienen te worden bepaald.

Aanbeveling 29	Bij een eerste episode van orofaryngeale candidiasis kan voor lokale behandeling met miconazol worden gekozen.
Aanbeveling 30	Bij orofaryngeale candidiasis bij de (ernstig) immuungecompromitteerde patiënt wordt behandeling met fluconazol 100 mg/d gedurende 14 dagen geadviseerd. Als alternatief kan itraconazol OS 200 mg/d gedurende 14 dagen worden overwogen. Bij doorbraakinfecties onder therapie of herhaalde recidieven dienen de <i>Candida</i> species en gevoeligheid te worden bepaald.

Onderhoudsbehandeling bij resistente of recidiverende orofaryngeale candidiasis

Bij recidiverende orofaryngeale candidiasis wordt vaak antifungale profylaxe of onderhoudsbehandeling toegepast. Er bestaat echter een theoretisch gevaar dat veelvuldig gebruik van fluconazol tot resistentie leidt.

Onderhoudsbehandeling met fluconazol (200 mg 1x/week) is in een dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht bij 323 HIV-positieve vrouwen [159]. Patiënten in de placeboarm werden bij episoden van OPC kortdurend behandeld. Na follow-up van median 29 maanden was de relaps van OPC 44% (fluconazol) vs. 58% (placebo; $p < 0.001$). Fluconazolresistentie van *C. albicans* trad op in 4.8% (4/83 isolaten; fluconazol) vs. 3.4% (4/116; placebo; $p = \text{n.s.}$), en van *Candida* non-albicans in 35% (29/84) vs. 31% (22/72; $p = \text{n.s.}$). In een andere placebogecontroleerde studie naar secundaire profylaxe van OPC met fluconazol (150 mg 1x/week) bij 138 HIV patiënten trad relaps op in 61% (fluconazol) vs. 90% (placebo; $p < 0.001$). Resistentie (MIC > 64 mg/l) of klinisch falen op therapeutisch fluconazol trad op in 8 (fluconazol) vs. 4 (placebo) patiënten (n.s.) [160].

In twee prospectieve gerandomiseerde studies werd het verschil in respons en resistentieontwikkeling onderzocht tussen continue of intermitterende therapie met fluconazol voor OPC. In de eerste, kleine studie onder 44 HIV-positieve patiënten kregen patiënten met intermitterende therapie alleen fluconazol bij een nieuwe OPC episode [161]. Patiënten met continue therapie kregen fluconazol (200 mg/d) gedurende minimaal 3 maanden. Resistentieontwikkeling werd aangetoond in 56% (9/16; continue therapie) vs. 46% (13/28; intermitterende therapie; $p=0.75$).

In de tweede studie werd continue behandeling met fluconazol (3x per week 200 mg) vergeleken met intermitterende behandeling bij episoden van OPC 829 HIV-positieve patiënten [162]. De studie werd voortijdig gestaakt aangezien er na 42 maanden geen verschil aantoonbaar was tussen de ontwikkeling van fluconazol-refractaire episodes van OPC: (4.1%; continue therapie) en intermitterende groep (4.3%; intermitterende therapie; $p=0.88$).

Opmerking: deze studies hebben onvoldoende onderscheidend vermogen om een effect aan te tonen op de epidemiologie van fluconazolresistentie.

Itraconazol OS (200 mg/d) voor de behandeling van fluconazol-refractaire OPC werd onderzocht in een prospectieve open studie bij 36 HIV-positieve patiënten [163]. De klinische respons was 65%. In een andere studie onder 40 HIV-positieve patiënten met fluconazol-resistente OPC resulteerde itraconazol OS in een klinische verbetering in 80%, doch een mycologische respons in slechts 12% [164].

Conclusies vraag 3.3. (vervolg) Onderhoudsbehandeling van orofaryngeale candidiasis

Conclusie 61 Niveau 2	Het is aangetoond dat secundaire profylaxe of onderhoudstherapie met fluconazol (150 of 200 mg éénmaal per week) recidieven van OPC kan voorkomen Pagani, 2002 [160](B) Schuman, 1997 [159](B)
Conclusie 62 Niveau 2	Het is niet aangetoond dat profylaxe met fluconazol (1x per week) leidt tot optreden van fluconazolresistentie Pagani, 2002 [160](B) Schuman, 1997 [159](B). Baily, 1994 [165](C)
Conclusie 63 Niveau 2	Er is geen verschil tussen continue onderhoudstherapie of intermitterende therapie met fluconazol ten aanzien van het voorkomen van recidieven of het optreden van fluconazol-resistentie Revankar, 1998 [161](B), Goldman, 2005 [162](A2)
Conclusie 64 Niveau 3	De effectiviteit van itraconazol OS bij patiënten met fluconazol-resistente OPC is beperkt Phillips, 1996 [163](C) Eichel, 1996 [164](C).

Overige overwegingen

Op grond van de studies en klinische ervaring wordt voornamelijk fluconazol gebruikt voor de behandeling van recidiverende OPC. Bij recidiverende OPC komen 3 behandelingsstrategieën in aanmerking: intermitterende behandeling bij klinische episoden, dagelijkse onderhoudstherapie, of onderhoudstherapie met één dosis (1-3x/week). De aanname dat onderhoudstherapie met fluconazol zou leiden tot een toename van fluconazolresistentie wordt niet bevestigd door de gepubliceerde studies. Met name de grote ATCG/MSG studie [162] laat geen verschil zien in de incidentie van fluconazol-refractaire episoden tussen de met onderhoudstherapie behandelde patiënten en de patiënten die alleen bij klinisch manifeste infecties werden behandeld. Daar het onderscheidend vermogen van de studie berekend was op het aantonen van een klinisch verschil en niet een verschil in de in-vitro gevoeligheid (MIC) van de isolaten, kan een effect op MIC tussen beide armen niet worden uitgesloten. Zou dit verschil al bestaan, dan suggereren de klinische uitkomsten een verwaarloosbare klinische relevantie hiervan.

Er zijn geen vergelijkende studies tussen verschillende doseringsfrequenties (1x/dag, 3x/week, 1x/week) verricht. Op theoretische gronden geeft de commissie de voorkeur aan een terughoudend gebruik van fluconazol bij recidiverende OPC en dus een zo laag mogelijke toedieningsfrequentie bij onderhoudstherapie.

Aanbeveling 31	Bij recidiverende orofaryngeale candidiasis is fluconazol het middel van eerste keus, tenzij resistentie is aangetoond.
Aanbeveling 32	Bij recidiverende orofaryngeale candidiasis verdient intermitterende behandeling de voorkeur boven onderhoudsbehandeling.
Aanbeveling 33	Bij frequente recidieven van orofaryngeale candidiasis kan onderhoudstherapie met fluconazol 200 mg éénmaal per week, of zo nodig 3 x per week of dagelijks worden overwogen.

SWAB richtlijn behandeling van invasieve schimmelinfecties

Hoofdstuk 4

Empirische en pre-emptieve antifungale therapie

Inleiding

Langdurige neutropenie is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties [166, 167]. Bij patiënten die intensieve chemotherapie krijgen is de mortaliteit bij optreden van dergelijke infecties hoog [168], evenals bij patiënten in de intensive care. Daarom wordt wel empirische antifungale therapie toegepast, gedefinieerd als behandeling bij onverklaarde symptomen (koorts, sepsis) in specifieke risicogroepen (b.v. neutropenie), zonder specifieke aanwijzingen voor een schimmelinfectie. Onder pre-emptieve therapie wordt behandeling verstaan bij specifieke richtinggevende symptomen (b.v. een positieve antigeenbepaling) zonder bewezen invasieve infectie.

Om tot een optimaal advies voor het starten van empirische antifungale behandeling te komen, is het noodzakelijk een antwoord te formuleren op de hieronder genoemde kernvragen.

- 4.1. Wat is de effectiviteit van empirische antifungale therapie bij de febriele neutropenische patiënt?
- 4.2. Wat is de effectiviteit van pre-emptieve antifungale therapie bij de hoogrisicopatiënt met aanwijzingen voor aspergillose?
- 4.3. Wat is de effectiviteit van empirische of pre-emptieve antifungale therapie bij de niet-neutropenische patiënt?

4.1. Wat is de effectiviteit van empirische antifungale therapie bij de febriele neutropenische patiënt?

Het gebruik van empirische antifungale therapie bij neutropenische patiënten met koorts ondanks breed spectrum antibiotica is voor het eerst in 1982 gesuggereerd [167]. Bij persisterende koorts en neutropenie werden 50 patiënten gerandomiseerd naar: (i) staken van alle antibiotica (n=16), (ii) continueren van de antibiotica (n=16) en (iii) toevoegen van c-AmB (n=18). In de eerste groep trad één invasieve mycose op, in de tweede groep 5, waaronder 4 *Candida* infecties (waarvan 2 mucosale) en in de derde groep één *Scedosporium* infectie. Uit deze studie werd, ondanks de kleine aantallen, gesuggereerd dat empirische therapie wellicht een effect zou kunnen hebben op *Candida*-infecties, doch voor filamenteuze schimmelinfecties (één in elke arm) is zelfs geen trend aanwezig. In een open, gerandomiseerde, niet-placebo gecontroleerde studie door de EORTC werd c-AmB vergeleken met geen antifungale therapie bij 132 patiënten met granulocytopenie en ≥ 4 dagen koorts ondanks breed spectrum antibiotica [166]. Er was geen verschil in het koortsbeloop. In de c-AmB groep trad één candidemie op, in de niet-behandelde twee candidemieën, één aspergillose en één zygomycose (n.s.).

Sinds de publicatie van deze studies wordt empirische antifungale therapie gepropageerd bij neutropenische patiënten met persisterende koorts ondanks breed spectrum antibiotica. De meeste studies die nadien zijn verricht gebruiken als uitkomstmaat een samengesteld eindpunt, bestaande uit vijf componenten, die alle vereist zijn voor succes: overleving van zeven dagen, koortsvrij worden tijdens neutropenie, succesvolle behandeling van baseline schimmelinfectie, geen doorbraakinfectie, geen vroegtijdig staken van therapie. Er is veel discussie over deze eindpunten. Ten eerste is het onduidelijk of een doorbraakinfectie geen baseline infectie is die initieel niet is ontdekt. Ten tweede is koortsvrij worden tijdens neutropenie als vereiste voor een goede uitkomst een slechte parameter doordat deze definitie afhankelijk is van de neutropenieduur. Bovendien kan koorts bij deze patiënten niet alleen door infecties veroorzaakt worden.

4.1.a. Amfotericine B

L-AmB is vergeleken met c-AmB in twee studies [93, 169]. In een dubbelblinde 3-armige studie werd c-AmB (1.0 mg/kg/d) vergeleken met L-AmB 1 mg/kg/d (L-AmB1) en 3 mg/kg/d (L-AmB3) bij 338 neutropenische patiënten met koorts [169]. L-AmB3 was significant effectiever dan c-AmB in het samengesteld eindpunt (verdwijnen van koorts en afwezigheid van doorbraakinfecties; $p=0.03$). Er was echter geen verschil in de afzonderlijke eindpunten: doorbraakinfecties (3 vs. 1 vs. 2) of mortaliteit (1% vs. 1% vs. 1%). L-AmB had in beide doseringen significant minder bijwerkingen dan c-AmB, in het bijzonder minder nefrotoxiciteit.

In de dubbelblinde studie door Walsh et al. [93] waarin L-AmB (3.0 mg/kg/d) werd vergeleken met c-AmB (0.6 mg/kg/d), was voor het samengestelde eindpunt geen verschil in respons tussen de beide armen (50% vs. 49%). Hoewel het totale aantal mogelijke en bewezen doorbraakinfecties gelijk was, traden in de L-AmB-arm significant minder *bewezen* doorbraakinfecties voor (11/343 vs. 27/344, $p=0.009$), waaronder candidemie (3/343 vs. 12/344, $p=0.03$). De mortaliteit was niet significant verschillend: 7.3% (25/343; L-AmB) vs. 10.5% (36/344; c-AmB; $p=0.18$).

Van een dubbelblinde multicenterstudie met ABLC vs. c-AmB bij patiënten met persisterende koorts en neutropenie werd door de fabrikant van ABLC de publicatie verhinderd [170]. In een subgroep van patiënten uit deze studie waarvan de gegevens bekend zijn, was geen verschil in effectiviteit of toxiciteit tussen beide armen [171]. Subirà et al. vergeleken een lage dosering ABLC (1.0 mg/kg/d) met c-AmB (0.6 mg/kg/d) in een gerandomiseerde trial bij 96 patiënten met neutropenie en koorts ondanks breedspectrumantibiotica [172]. De respons was 72% (ABLC) vs. 48% (c-AmB; $p=0.018$), voornamelijk veroorzaakt door het staken van c-AmB vanwege toxiciteit, doch er was geen verschil in doorbraakinfecties, mortaliteit, of infusiegerelateerde bijwerkingen (17%; ABLC vs. 19%; c-AmB; $p=0.8$); wel in optreden van nierinsufficiëntie (8% vs. 32%, $p=0.003$).

White et al. vergeleken ABCD (4.0 mg/kg/d) met c-AmB (0.8mg/kg/d) bij 213 patiënten met neutropenie en koorts [173]. Bij de 196 evalueerbare patiënten (minimaal 7 dagen therapie) werd geen verschil in effectiviteit aangetoond (50% vs. 43%, $p=0.31$). Nefrotoxiciteit trad minder ($p<0.001$), doch infusiegerelateerde toxiciteit juist vaker op in de ABCD-arm (82% vs. 65%, $p<0.001$).

L-AmB (3 en 5 mg/kg/d) en ABLC (5mg/kg/d) zijn onderling met elkaar vergeleken bij 244 neutropenische patiënten met koorts en breedspectrumantibiotica in een dubbelblinde gerandomiseerde studie door Wingard et al. [174]. Het onderscheidend vermogen van de studie was berekend op het aantonen van een verschil in de incidentie van infusiegerelateerde toxiciteit op dag 1. De L-AmB-armen hadden minder infusiegerelateerde koude rillingen: 19% (L-AmB-3) vs. 24% (L-AmB-5) vs. 62% (ABLC; beide $p\leq 0.001$), minder koorts (24% vs. 20% vs. 58%; $p<0.001$) en minder nefrotoxiciteit (29% vs. 26% vs. 63%; $p<0.01$). De studie was niet opgezet met voldoende onderscheidend vermogen om verschillen in effectiviteit aan te tonen; respons in de 3 behandelingsarmen was (40% vs. 42% vs. 33%; n.s.).

De Cochrane-analyse van LFAB vs. c-AmB als empirische therapie bij kankerpatiënten met neutropenie beschreef dat de LFAB minder nefrotoxiciteit veroorzaakten en minder invasieve schimmelinfecties, maar geen verschil in mortaliteit tussen LFAB en c-AmB [175]. Deze analyse is moeilijk te interpreteren, daar tevens vele kleine toxiciteitsstudies met AmB in intralipid werden opgenomen, alsmede studie waarin patiënten met bewezen infecties gerichte therapie kregen, in plaats van empirische therapie.

De toediening van c-AmB in 5% glucose is vergeleken met toediening in 20% intralipid bij 51 neutropenische patiënten met koorts in [176]. De toediening in intralipid veroorzaakte niet minder nefrotoxiciteit of infusiegerelateerde toxiciteit dan c-AmB, maar wel meer respiratoire bijwerkingen ($p<0.05$). *Opmerking:* de werkzaamheid en effectiviteit van AmB in intralipid zijn nooit onderzocht, en er zijn mogelijk legale implicaties, aangezien de bijsluiterteksten van beide middelen combinatie niet toestaan.

4.1.b. Azolen

In drie gerandomiseerde open-label studies werd fluconazol (400mg/d) vergeleken met c-AmB (0.5-0.8 mg/kg/d) bij in totaal 529 neutropenische patiënten met koorts. In geen van de studies kon een verschil in respons worden aangetoond tussen de 2 armen, er waren geen verschillen in doorbraakinfecties of mortaliteit; wel veroorzaakte c-AmB significant meer bijwerkingen [177-179]. Geen van de studies had voldoende statistisch onderscheidend vermogen om equivalentie aan te tonen.

Itraconazol (i.v. gevolgd door oraal) is door Boogaerts et al. in een gerandomiseerde open-label studie vergeleken met c-AmB bij 384 neutropenische patiënten met koorts [180]. Er waren geen significante verschillen in respons voor het samengestelde eindpunt (47% vs. 38%, 95% CI: -0.8-19.5) of in koortsbeloop, effectiviteit, doorbraakinfecties of mortaliteit. Er waren op c-AmB significant meer bijwerkingen ($p=0.001$), waaronder nefrotoxiciteit.

In de gerandomiseerde open-label studie waarin voriconazol werd vergeleken met L-AmB [181] werd op grond van het samengestelde eindpunt niet bewezen dat voriconazol (succes 26.0%) equivalent was aan L-AmB (succes 30.6%), aangezien het 95% betrouwbaarheidsinterval rond het verschil -10.6 tot 1.6% bedroeg,

en vooraf -10% als ondergrens van het verschil was gekozen [181]. Er waren geen significante verschillen in 4 van de 5 afzonderlijke eindpunten; mortaliteit, falen van behandeling van baseline infecties, persisterende koorts tijdens neutropenie en stoppen van therapie wegens bijwerkingen of falen. Doorbraakinfecties traden significant minder op bij voriconazol: 1.9% vs. 5.0% (p=0.02), met name bij patiënten met beenmergtransplantatie of relapse leukemie 1.4% vs. 9.2%, p=0.003). Voriconazol werd vaker gestaakt vanwege te weinig effectiviteit (22 vs. 5 patiënten, p=0.001), vooral veroorzaakt door persisterende koorts (14 vs. 2, p=0.002). Voriconazol veroorzaakte minder infusie-gerelateerde toxiciteit, minder nefrotoxiciteit maar meer visuele stoornissen en hallucinaties.

4.1.c. Echinocandinen

Caspofungine is in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij 1095 patiënten met persisterend koorts en neutropenie met L-AmB vergeleken [94]. De respons voor het samengestelde eindpunt was in beide groepen gelijk (33.9% vs. 33.7%). In 2 van de 5 afzonderlijke eindpunten was caspofungine effectiever dan L-AmB: bij patiënten met een baseline schimmelinfectie (respons 51.9% vs. 25.9%, p=0.04) en voor wat betreft het prematuur staken van de behandeling. L-AmB veroorzaakte significant meer nefrotoxiciteit, meer infusiegerelateerde bijwerkingen en was vaker reden tot vervroegd staken van de therapie. De overleving 7 dagen na het staken van de behandeling leek beter in de caspofunginegroep (92.6% vs. 89.2%, p=0.05).

Conclusies vraag 4.1. Empirische antifungale therapie bij patiënten met koorts en neutropenie

Conclusie 1 Niveau 2	Het is niet aangetoond dat empirische antifungale therapie effectief is in het voorkomen van invasieve schimmelinfecties bij patiënten met persisterend koorts en neutropenie. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, 1989; Pizzo, 1982 [166, 167] (B)
Conclusie 2 Niveau 2	L-AmB is ten minste even effectief als c-AmB in de empirische therapie bij neutropenie en koorts, en veroorzaakt minder doorbraakinfecties dan c-AmB Prentice, 1997 [169](A2), Walsh, 1999 [93](A2)
Conclusie 3 Niveau 1	L-AmB veroorzaakt minder nefrotoxiciteit dan c-AmB Prentice, 1997 [169](A2), Walsh, 1999 [93](A2)
Conclusie 4 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat ABLC in therapeutische dosering als empirische therapie bij patiënten met neutropenie en koorts equivalent is aan c-AmB of L-AmB Wingard, 2000 [174](A2), Subira, 2004 [172](B), Winston, 1999 [171](B)
Conclusie 5 Niveau 3	L-AmB (3-5 mg/kg/dag) veroorzaakt minder infusiegerelateerde bijwerkingen en nefrotoxiciteit dan ABLC 5 mg/kg/d bij neutropenische patiënten met koorts. Wingard, 2000 [174](A2)
Conclusie 6 Niveau 3	Er is geen plaats voor toediening van c-AmB in intralipid Schoffski, 1998 [176](B)
Conclusie 7 Niveau 2	Het is niet aangetoond dat fluconazol gelijkwaardig is aan c-AmB als empirische therapie bij neutropenische patiënten met koorts. Wel veroorzaakt fluconazol minder bijwerkingen. Viscoli, 1996 [177](B), Malik, 1998 [178](B), Winston, 2000 [179](B)
Conclusie 8 Niveau 3	Itraconazol is even effectief als c-AmB als empirische behandeling bij koorts en neutropenie, maar is geassocieerd met minder bijwerkingen. Boogaerts, 2001 [180](A2)
Conclusie 9 Niveau 3	Op grond van het gebruikte samengestelde eindpunt is niet aangetoond dat voriconazol equivalent is aan L-AmB voor empirische behandeling bij koorts en neutropenie. Walsh, 2002 [181](A2)
Conclusie 10 Niveau 3	Caspofungine is even effectief als L-AmB voor de empirische behandeling van en neutropenie, is geassocieerd met minder toxiciteit en bijwerkingen, en lijkt geassocieerd met een lagere mortaliteit. Walsh, 2004 [94](A2)

Tabel 4.1. Vergelijking van eindpunten in de studies door Walsh et al.

Aantal patiënten (referentie)	c-AmB 343 [93]	L-AmB 344 [93]	Voriconazol 415 [181]	L-AmB 422 [181]	Caspofungine 556 [94]	L-AmB 539 [94]
Geen doorbraak-schimmelinfectie	307 89.2%	309 90.1%	407 98.1%	401 95.0%	527 94.8%	515 95.5%
Overleving ≥ 7 dgn na ¹ start resp. ² einde van therapie	308 89.5% ¹	318 92.7% ¹	382 92.0% ²	397 94.1% ²	515 92.6% ²	481 89.2% ²
Geen vroegtijdig staken	280 81.4%	294 85.7%	374 90.0%	394 93.4%	499 89.7%	461 85.5%
Verdwijnen van koorts tijdens neutropenie	200 58.1%	199 58.0%	135 32.5%	154 36.5%	229 41.2%	223 41.4%
Succesvolle therapie van baseline infectie	8/11 72.7%	9/11 81.8%	6/13 46.2%	4/6 66.7%	14/27 51.9%	7/27 25.9%
Samengesteld eindpunt (succes)	172 50.1%	170 49.4%	108 26.0%	129 30.6%	190 33.9%	181 33.7%

Overige overwegingen

Ofschoon het voordeel van empirische therapie niet is aangetoond, is het gebruik hiervan in vele centra ingeburgerd. De recente gerandomiseerde studies tonen geen klinische relevante verschillen in de samengestelde eindpunten en in mortaliteit. De eindpunten betreffende baseline- en doorbraakinfecties zijn moeilijk te interpreteren, aangezien geen gestandaardiseerde en state-of-the-art diagnostiek werd verricht bij alle patiënten. Ook het temperatuurbeloop als uitkomstmaat staat ter discussie. Wanneer dit laatste criterium buiten beschouwing wordt gelaten voldoet voriconazol ook aan de eindpunten.

Itraconazol was in een vergelijkende studie niet beter dan c-AmB, terwijl met L-AmB minder doorbraakinfecties ontstonden dan met c-AmB. Ofschoon er geen vergelijkende studie is verricht tussen itraconazol en L-AmB, en evenmin tussen itraconazol of c-AmB en caspofungine, acht de commissie op grond van de beschikbare gegevens L-AmB en caspofungine effectiever dan de overige middelen.

De commissie stelt vast dat verfijnen van de diagnostiek en gebruik van pre-emptieve therapie (hieronder beschreven) te verkiezen zijn boven empirische antifungale therapie bij febrile neutropenie. Wanneer toch wordt gekozen voor empirische therapie, komen op grond van aangetoonde effectiviteit caspofungine of L-AmB in aanmerking. Op grond van de kosten en bijwerkingen geeft de commissie de voorkeur aan caspofungine. Op basis van de aangetoonde effectiviteit van voriconazol bij invasieve aspergillose, de meest voorkomende verwekker bij deze patiënten, acht de commissie voriconazol ook in aanmerking te komen als empirische therapie bij verdenking op invasieve aspergillose.

Aanbeveling 1	Voor empirische therapie bij volwassen patiënten met persisterende koorts en neutropenie komen caspofungine, L-AmB en voriconazol in aanmerking.
----------------------	--

4.1.d. Empirische therapie bij kinderen

Het opsplitsen van de resultaten tussen de 133 volwassenen en 202 kinderen in de studie die twee doseringen L-AmB (1 en 3 mg/kg/d) met c-AmB vergeleek, toonde dat de respons bij kinderen vergelijkbaar was met die onder volwassenen (kinderen 64% vs. 63% vs. 51%, $p=0.22$) [169]. Ook qua bijwerkingen was er geen verschil tussen de leeftijdsgroepen. De studie had onvoldoende onderscheidend vermogen om bij kinderen een verschil in het ontwikkelen van nefrotoxiciteit tussen de 3 behandelarmen aan te tonen (8% vs. 11% vs. 21%, $p=0.1$), in tegenstelling tot volwassenen (12% vs. 13% vs. 31%, $p=0.05$). De andere studies tussen LFAB en c-AmB hebben de resultaten niet specifiek gerapporteerd voor kinderen of hebben kinderen niet geïnccludeerd.

Sandler et al. vergeleken ABCD met c-AmB bij kinderen met neutropenie, koorts en een hoog risico op invasieve schimmelinfecties [182]. In de ABCD-arm was significant minder nefrotoxiciteit (12% vs. 52.4%, $p=0.003$), voor de overige parameters was er geen verschil tussen beide groepen.

Conclusies vraag 4.1.d. Empirische antifungale therapie bij kinderen met koorts en neutropenie

Conclusie 11	Er zijn geen studies met azolen of caspofungine gericht op de empirische behandeling van kinderen. De studies met LFAB en c-AmB bij kinderen hebben onvoldoende onderscheidend vermogen om aan te tonen of uit te sluiten dat de gegevens uit de studies onder volwassenen ook toepasbaar zijn voor kinderen
Niveau 3	EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, 1989; Pizzo, 1982 [166, 167].

Overige overwegingen

Voriconazol wordt aangenomen effectief te zijn bij invasieve aspergillose bij kinderen, de meest voorkomende verwekker bij deze patiënten. Daarom acht de commissie naast LFAB ook voriconazol in aanmerking te komen als empirische therapie bij verdenking op invasieve aspergillose bij kinderen.

Aanbeveling 2	Bij gebrek aan specifieke gegevens wordt bij kinderen met persisterende koorts en neutropenie een LFAB preparaat of voriconazol aanbevolen.
----------------------	---

4.2. Wat is de effectiviteit van pre-emptieve antifungale therapie bij hoogerisicopatiënten met aanwijzingen voor aspergillose?

Pre-emptieve antifungale therapie is behandeling van een patiënt met sterke aanwijzingen voor invasieve aspergillose op grond van specifieke richtinggevend uitkomsten van diagnostisch onderzoek (radiologisch, serologisch of moleculair-biologisch) zonder dat de infectie histologisch of microbiologisch is bewezen. De effectiviteit van het starten van pre-emptieve therapie bij patiënten met een hoog risico op invasieve aspergillose is nooit in gerandomiseerde studies onderzocht. Wel is de waarde van specifieke diagnostische testen voor het starten van pre-emptieve therapie onderzocht.

Galactomannan

De diagnostische waarde van het circulerende *Aspergillus*-antigeen galactomannan (GM) is in verschillende studies onderzocht. Maertens et al. vonden onder 186 patiënten met een hematologische maligniteit met 243 behandelperiodes voor serum-GM een sensitiviteit van 92.6% en een specificiteit van 95.4% bij seriële monitoring 2x per week en een afkapwaarde van 1.0 [183]. De positief voorspellende waarde (PPV) was 92.6% (25/27) en negatief voorspellende waarde (NPV) 95.4% (42/44). In een soortgelijke studie onder 50 neutropenische patiënten was de sensitiviteit 100% (6/6) en de specificiteit 89% (31/35) bij een afkapwaarde van 1.0 [184].

Marr et al vonden in een prospectieve studie bij 40 patiënten dat de GM-index bij een afkapwaarde van 1.0 een slechte sensitiviteit had [185]. Verlaging van de afkapwaarde tot 0.5 verhoogde de sensitiviteit van 18% naar 82%, maar verlaagde de specificiteit van 100% naar 77%. Ook in een retrospectieve studie door Maertens et al. werd door verlaging van de afkapwaarde van 1.5 naar 0.5 de sensitiviteit verhoogd van 76% naar 97%, bij een afname van de specificiteit van 98% naar 91% [186].

Het beloop van het serum-GM tijdens behandeling met caspofungine werd beschreven bij 17 patiënten met invasieve aspergillose en een GM-index ≥ 1.0 . Van deze patiënten hadden 4/5 met een gunstige therapeutische respons een negatieve GM na het staken van de therapie. Van de niet-responderende patiënten bleef het GM in 10/12 verhoogd [187].

In een observationele studie werd in 136 periodes bij neutropenische 88 patiënten dagelijks serum-GM bepaald [188]. Bij een GM ≥ 0.5 werden een HR-CT van de thorax en een bronchoscopie verricht. Tevens werd een HR-CT verricht bij patiënten met persisterende koorts, klinische tekenen van een invasieve schimmelinfectie, een nieuw longinfiltraat, of isolatie van schimmels uit respiratoire materialen. Bij CT-afwijkingen werd een BAL uitgevoerd. In 19 periodes (13.9%) was er sprake van tweemaal een positief serum-GM; al deze patiënten hadden een bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose (EORTC/MSG criteria). In 16/19 gevallen was de positieve GM-bepaling een eerste aanwijzing voor infectie. In de resterende 117 periodes met een negatief serum-GM trad geen bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose op, wel had 1 patiënt een gedissemineerde zygomycose. Slechts 9 patiënten werden pre-emptief behandeld, terwijl 41 periodes volgens vooraf gestelde criteria voor empirische therapie in aanmerking zouden zijn gekomen; een reductie van antifungale therapie van 35% naar 7.7% [188].

Opmerkingen: De waarde van de *Aspergillus* GM-bepaling is uitsluitend vastgesteld onder patiënten met hematologische maligniteiten en neutropenie; de testkarakteristieken van de bepaling in andere patiëntengroepen lijken niet zonder meer vergelijkbaar. Ook dient rekening te worden gehouden met fout-positieve uitslagen door aanwezigheid van galactomannan in sommige antibiotica, zoals piperacilline-tazobactam [189], en verminderde sensitiviteit bij gebruik van antifungale middelen met activiteit tegen *Aspergillus*.

***Aspergillus* PCR**

De waarde van een *Aspergillus* PCR op perifeer bloed is in enkele studies beschreven [190, 191]. In een prospectieve studie onder 84 patiënten met een allogene HSCT werd 2-4 keer per week een PCR uitgevoerd. In de 7 patiënten met een invasieve aspergillose ging de positieve PCR mediaan 9 (2-23) dagen vooraf aan de klinische diagnose, met een sensitiviteit en NPV van 100%. De specificiteit was slechts 65% en de PPV 15.2% [191].

Einsele et al. rapporteerden een positieve PCR *Aspergillus* in BAL materiaal bij 7/134 patiënten met een allogene HSCT, van wie 5 patiënten mediaan 64 dagen (13-97) na transplantatie een invasieve pulmonale aspergillose ontwikkelden [192]. De sensitiviteit en specificiteit voor de voorspelling van invasieve aspergillose was 63% (5/8) en de specificiteit 98%. Er was een significante associatie tussen een positieve BAL ten tijde van de HSCT en de ontwikkeling van invasieve pulmonale aspergillose ($p < 0.001$).

Opmerking: De *Aspergillus* PCR-bepaling is niet gestandaardiseerd en derhalve slechts experimenteel toepasbaar.

HR-CT

Caillot et al. beschreven de waarde van de high-resolution CT-scan van de long bij neutropenische patiënten met koorts [193, 194]. Van 37 patiënten met een bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose toonde een vroege HR-CT in 92% een halo-sign, sterk suggestief voor de diagnose IA en werd de tijd tot diagnose gereduceerd van 7 naar 2 dagen.

In een retrospectieve studie naar 161 episodes in 107 patiënten was de galactomannan (≥ 0.5) niet significant eerder positief dan er afwijkingen op de HR-CT zichtbaar waren [195].

Greene et al. evalueerden het gebruik van de HR-CT bij 235 patiënten met een bewezen of waarschijnlijke invasieve pulmonale aspergillose (EORTC/MSG criteria)[196]. Van deze patiënten had 95% een “macro-nodus” op de HR-CT, en 60.9% een halo sign. De respons van patiënten met een halo sign (75/143, 52%) was significant beter dan die van patiënten met alleen een macro-nodus (23/79, 29%, $p < 0.001$), evenals de 12 weken overleving (71% vs. 53%, $p < 0.01$). De belangrijkste conclusie hieruit was dat vroege diagnostiek, in het stadium dat het passagère halo sign nog aanwezig is, gunstig is voor de prognose.

Conclusies vraag 4.2. Diagnostische merkers en pre-emptieve therapie bij neutropenische patiënten

Conclusie 12	Bepaling van <i>Aspergillus</i> galactomannan in het serum heeft een belangrijke rol in de vroege diagnostiek naar invasieve aspergillose
Niveau 1	Bretagne, 1997 [184], Maertens, 1999 [183] Maertens, 2005a [187], Maertens, 2005b [188](A2)
Conclusie 13	Bij een afkapwaarde van 0.5 is de diagnostische waarde van de <i>Aspergillus</i> serum-galactomannan index optimaal
Niveau 2	Marr, 2004 [185], Maertens, 2005 [188](A2), Maertens, 2007 [186]
Conclusie 14	Het beloop van de <i>Aspergillus</i> serum-galactomannan index is een maat voor de respons op therapie
Niveau 3	Maertens, 2005 [187](B)
Conclusie 15	De <i>Aspergillus</i> PCR-bepaling is nog onvoldoende gestandaardiseerd voor routinematig gebruik in de diagnostiek van aspergillose
Niveau 4	(D)
Conclusie 16	Een halo-sign op HR-CT van de long heeft een hoge specificiteit voor de diagnose vroege invasieve pulmonale schimmelinfectie
Niveau 2	Caillot, 1997 [193], Weisser, 2005 [195], Greene, 2007 [196](A2)
Conclusie 17	Een vroeg in het ziektebeloop verrichte HR-CT scan heeft een belangrijke rol vroege opsporing van invasieve pulmonale aspergillose
Niveau 1	Caillot, 1997, [193], Greene, 2007, [196](A2)

Aanbeveling 3	Bij neutropenische patiënten met hematologische maligniteiten (AML, MDS, HSCT) wordt in overweging gegeven ten minste 2x per week <i>Aspergillus</i> galactomannan in het serum te bepalen.
Aanbeveling 4	Bij neutropenische patiënten met hematologische maligniteiten (AML, MDS, HSCT) en een positieve <i>Aspergillus</i> galactomannan-bepaling (index ≥ 0.5) of persisterende koorts zonder andere verklaring dient een HR CT-scan van de long te worden verricht.
Aanbeveling 5	Pre-emptieve therapie tegen <i>Aspergillus</i> dient te worden overwogen bij 2 x een positieve GM > 0.5 of afwijkingen op de HR CT scan passend bij invasieve schimmelinfecties.

4.3. Wat is de effectiviteit van empirische of pre-emptieve therapie tegen invasieve candidiasis bij de niet-neutropenische patiënt?

Gezien de hoge mortaliteit van candidemie, in het bijzonder bij ernstig zieke patiënten, dient de mogelijkheid van empirische of pre-emptieve therapie bij patiënten op de IC te worden overwogen. Empirische therapie wordt in dit verband gedefinieerd als antifungale therapie bij symptomen (koorts, sepsis) zonder specifieke aanwijzingen voor een *Candida*-infectie. Onder pre-emptieve therapie wordt behandeling verstaan bij specifieke richtinggevend symptomen (b.v. een positieve kweek van een i.v. cathetertip) zonder bewezen invasieve infectie.

Empirische therapie

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van een enkele bloedkweek voor *Candida* ongeveer 50% is [197, 198]. Daarom zou bij fout-negatieve kweken empirische antifungale therapie zinvol kunnen zijn. In twee retrospectieve studies is nagegaan welk effect empirische antifungale therapie heeft op de mortaliteit bij candidemie [199, 200]. Morrell et al. vonden dat het starten van antifungale therapie later dan 12 uur na *afname* van de bloedkweek een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit was bij patiënten bij wie uiteindelijk uit de bloedkweek *Candida* species groeiden [199]. Ook in de tweede studie was de respons op therapie gecorreleerd met interval het verschil tussen de afname van de bloedkweek en de start van therapie [200]. Bij patiënten die op dag 0 gestart waren met fluconazol was de mortaliteit 15%, in vergelijking met een mortaliteit van 24% op dag 1, 37% op dag 2 en 41% op dag 3 of later ($p=0.009$ voor trend). Een derde studie heeft retrospectief de correlatie tussen mortaliteit en het tijdsinterval tussen begin van sepsische shock en eerste toediening van effectieve antimicrobiële therapie beschreven bij 2731 IC-patiënten [201]. Er bleek een sterke correlatie tussen de eerste gift van antimicrobiële therapie en mortaliteit bij zowel bacteriële sepsis als candidemie met een odds ratio van 1.119 per uur uitstel (95%CI 1.103-1.136, $p<0.0011$), hetgeen een toename van het mortaliteitsrisico met 11.9% per uur uitstel suggereert.

Er is één prospectieve studie verricht naar empirische therapie bij niet-neutropenische patiënten met een hoog risico op invasieve candidiasis [202]. Schuster et al. vergeleken fluconazol (1 dd 800mg gedurende 14 dagen) met placebo bij 270 IC-patiënten met onverklaarde koorts gedurende >4 dagen die voldeden aan de volgende selectiecriteria: IC-opnameduur >4 dagen, APACHE II-score ≥ 16 , breedspectrumantibiotica ≥ 4 dagen, en centraal veneuze catheter > 1 dag. De primaire uitkomstmaat was succes 4 dagen na einde van de behandeling, gedefinieerd als afwezigheid van gedocumenteerde invasieve mycose en resolutie van koorts. Staken van de behandeling wegens bijwerkingen of voorschrijven van andere antifungale medicatie werd geklassificeerd als falen. Er was geen significant effect van empirische behandeling met fluconazol op succes (36%; 44/122, fluconazol, vs. 38%; 48/127, placebo; RR 0.95, 95%CI 0.69-1.32), op gedocumenteerde invasieve schimmelinfectie (5%; 6/122, fluconazol, vs. 9%; 11/127, placebo; RR 0.57, 95%CI 0.22-1.49), of op mortaliteit (24%; 29/122, fluconazol, vs. 17%; 22/127, placebo; RR 1.36, 95%CI 0.23-1.67) [202].

Indicatoren voor het starten van pre-emptieve therapie

Pre-emptieve therapie wordt ingesteld op basis van positieve merkers die kunnen wijzen op een invasieve *Candida* infectie. In het verleden hebben Pittet et al. in een prospectieve cohortstudie de kolonisatie-index onderzocht als indicator voor invasieve candidiasis [203]. Patiënten opgenomen in de IC werden

geïncubeerd als ≥ 3 screeningskwaken (van orofarynx, trachea of maag) op ten minste 2 opeenvolgende dagen positief waren voor *Candida* species. Van de 29 geïncubeerde patiënten ontwikkelden 11 een candidemie en 3 een invasieve candidiasis (38%). De overige 18 patiënten bleven gekoloniseerd zonder aanwijzingen voor een invasieve infectie. De gecorrigeerde kolonisatie-index (CCI) werd gedefinieerd als het aantal locaties kwantitatief sterk gekoloniseerd met *Candida* gedeeld door het aantal onderzochte locaties. De CCI was gemiddeld 0.16 in gekoloniseerde patiënten zonder invasieve infectie en 0.56 in patiënten met een invasieve candidiasis ($p < 0.01$); alle slechts gekoloniseerde patiënten hadden een CCI ≤ 0.35 , en alle geïnfecteerde patiënten ≥ 0.4 . De CCI maakte hiermee in deze studie een volledig onderscheid tussen de 2 groepen en had een positief voorspellende waarde van 100% [203].

Opmerking: Het is opvallend dat voor bepaling van de CCI uitsluitend kolonisatie van bovenste tractus digestivus en luchtwegen in aanmerking werd genomen, en niet de kolonisatie van urine of faeces. Multicenter studies lieten echter geen verband zien tussen kolonisatie op enige locatie en invasieve infectie [204].

León et al. hebben op basis van 1699 patiënten die >7 dagen op de IC lagen in een logistische regressie-analyse risicofactoren op ontwikkelen van invasieve candidiasis vastgesteld [205]. De belangrijkste risicofactoren kregen een wegingsfactor: kolonisatie met *Candida* op meerdere locaties (bij wekelijkse screening van bovenste tractus digestivus, trachea en urine) (1 punt), totale parenterale voeding (1 punt), chirurgie bij opname in de ICU (1 punt) en severe sepsis (niet gedefinieerd door de auteurs) (2 punten). Een score van ≥ 3 had een sensitiviteit van 81% en een specificiteit van 74% (PPV 16%; NPV 98%) voor aanwezigheid van candidemie. *Opmerking:* In de praktijk suggereert deze score dat bij ernstige sepsis (2 punten) slechts één van de overige risicofactoren (TPV, chirurgische patiënt of multifocale kolonisatie; 1 punt) positief hoeft te zijn om met een PPV van 16% het bestaan van een candidemie te voorspellen; bij afwezigheid van deze risicofactoren is met een NPV van 98% candidemie onwaarschijnlijk. De commissie merkt op dat deze waarden sterk afhankelijk is van de incidentie van candidemie in de patiëntengroep, die in de onderzochte populatie relatief hoog was (97/1699, 5.8%). De score is door de auteurs niet prospectief geëvalueerd in een andere populatie.

Retrospectief toegepast op een Australisch cohort van IC-patiënten was de PPV slechts 2% (G. Playford, schriftelijke mededeling). De score is uitsluitend gebaseerd op patiënten met een IC-ligduur van >7 dagen. Wenzel et al. [206] hebben naar aanleiding van deze en andere single-center studies gewezen op de belangrijke rol van de lokale epidemiologie, en gepleit voor een meer formele modelmatige benadering, gebaseerd op gevalideerde mortaliteitscijfers. De commissie onderschrijft dat de huidige gepubliceerde studies meestal zijn gebaseerd op lokale situaties met een hoge incidentie van candidemie, en daarom niet generaliseerbaar zijn.

Het (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan (β -glucan) is een circulerend fungaal polysaccharide dat mogelijk als marker voor een invasieve schimmelinfectie gebruikt kan worden. Obayashi et al. onderzochten bij 179 patiënten gedurende 202 koortsepisodes het β -glucan [207]. De sensitiviteit (β -glucan >20 pg/ml) voor invasieve mycosen werd gerapporteerd als 31/41 (76%) bij het eerste monster en 37/41 (90%) bij herhaald testen. In de patiënten zonder invasieve mycose was de test positief in 26/138 (19%, specificiteit 81%). Als invasieve mycose werden echter ook patiënten aangemerkt met uitsluitend een positieve kweek van een cathetertip. In enkele kleine controlegroepen met een genezen invasieve schimmelinfectie, met kolonisatie, pulmonale cryptokokkose of allergische bronchopulmonale aspergillose was de specificiteit 100%. In deze sterk selecteerde populatie met een incidentie van "invasieve" mycosen van 23%, werd een positief voorspellende waarde was 59% (37/63) en een negatief voorspellende waarde was 97% (135/139) gerapporteerd.

Opmerking: De commissie merkt op dat op grond van deze data de positief voorspellende waarde slechts 5% zou zijn in een populatie met een incidentie van invasieve mycosen van 1% (zoals in ICUs in Nederland).

Odabasi et al. onderzochten β -glucan (GlucateLL assay) in serum van 30 neutropenische patiënten met een bewezen candidemie en bij 30 gezonde controles [208]. Bij een grenswaarde van 60 pg/ml was de sensitiviteit 97% en de specificiteit 93%. Vervolgens werd bij 283 patiënten met AML of MDS die chemotherapie en antifungale profylaxe kregen, in 2070 monsters het β -glucan bepaald. Zestien patiënten ontwikkelden een bewezen invasieve schimmelinfectie, 4 een waarschijnlijke en 33 een mogelijke infectie. Het β -glucan was positief mediaan 10 dagen vóór de klinische diagnose bewezen of waarschijnlijke schimmelinfectie. Wanneer bij afname van gemiddeld 7 (2070/283) monsters per patiënt één positief monster als bewijzend werd beschouwd was de sensitiviteit 100%, afnemend tot 60% als 3 sequentiële positieve monsters werden vereist. Daarmee was de NPV 96% in deze populatie met een incidentie van 7%

bewezen of waarschijnlijke invasieve mycosen. De specificiteit was 90% (positief voorspellende waarde 43%), en nam toe als meerdere sequentiële monsters beschouwd werden.

Ostrosky-Zeichner et al. bepaalden β -glucan (GlucateLL assay, cut-off 60 pg/ml) in één monster van 107 patiënten met een bewezen candidemie of invasieve candidiasis [209]. De sensitiviteit was 87/107 (81.3%), en was niet significant verschillend voor de verschillende *Candida* species, ofschoon er een trend leek voor een iets lagere sensitiviteit voor *C. parapsilosis*. In 170 gezonde en klinische controles was de specificiteit slechts 87%. De commissie merkt op dat de specificiteit gebaseerd is op een niet nader gespecificeerde populatie met zowel vrijwilligers als klinische patiënten. Het is aannemelijk dat de specificiteit in een klinische populatie lager is, door fout-positieve bevindingen bij postoperatieve patiënten en bij nierfunctievervangende therapie.

Conclusies vraag 4.3. Empirische of pre-emptieve therapie tegen invasieve candidiasis

Conclusie 18	Retrospectieve studies suggereren dat uitstel van effectieve antifungale therapie bij candidemie tot een hogere mortaliteit leidt
Niveau 3	Morrell, 2005 [199](C); Garey, 2006 [200](C); Kumar, 2006 [201](C).
Conclusie 19	Empirische therapie met fluconazol bij patiënten met koorts en risicofactoren voor candidemie in de ICU had geen significant effect op uitkomst of overleving
Niveau 3	Schuster, 2008 [202] (A2)
Conclusie 20	Ofschoon in enkele studies voorafgaande kolonisatie een sterke voorspellende waarde had voor het optreden van invasieve candidiasis, is dit niet in alle studies bevestigd.
Niveau 3	Pittet, 1994 [203](B); Blumberg, 2001 [204](B)
Conclusie 21	Bepaling van β -glucan in serum heeft een redelijke sensitiviteit doch een matige specificiteit voor het opsporen van candidemie
Niveau 2	Obayashi, 1995 [207], Odabasi, 2004 [208], Ostrosky-Zeichner, 2005 [209](B).
Conclusie 22	Bij IC-patiënten die langer dan 7 dagen zijn opgenomen en géén van de volgende risicofactoren hebben: kolonisatie met <i>Candida</i> op meerdere locaties, TPV, of recente operatie, lijkt bij ernstige sepsis de kans op invasieve candidiasis gering.
Niveau 3	León, 2006 [205](A2)

Overige overwegingen

De waarde voor de β -glucantest is alleen goed onderzocht voor de diagnose invasieve candidiasis. Voor de overige mycosen, waaronder invasieve aspergillose, zijn onvoldoende gegevens. De twee laatstgenoemde studies verschillen in het aantal onderzochte monsters per patiënt, en suggereren dat de sensitiviteit zeer hoog is wanneer gemiddeld 7 monsters per patiënt worden onderzocht, doch lager bij afname van één monster.

De commissie merkt op dat de positieve en negatieve voorspellende waarde moeten worden beschouwd in de werkelijke populatie in de klinische praktijk. In een IC-populatie met een incidentie voor candidemie van 1%, is de positief voorspellende waarde op grond van de laatstgenoemde data 6% [209], dat wil zeggen dat 94% van de positieve tests fout-positief zouden zijn. Zelfs voor het instellen van profylaxe (laat staan van pre-emptieve therapie) wordt in het algemeen een positief voorspellende waarde van >10% wenselijk geacht. Tevens moet rekening gehouden worden met fout-positieve uitslagen bij patiënten met nierfunctievervangende therapie, immunoglobuline-behandeling, en postoperatieve patiënten, ten gevolge van β -glucan-houdende gazen. Deze populaties zijn in de geciteerde studies niet onderzocht.

Anderzijds suggereert de hoge negatief voorspellende waarde (95-100%) dat met een negatieve test de diagnose invasieve candidiasis kan worden uitgesloten. Deze waarden zijn echter in de geciteerde studies berekend op gebruik van de test als screening in de gehele (IC- of hematologische) populatie. Bij gebruik van de test als specifiek diagnosticum in een geselecteerde symptomatische patiëntengroep (b.v. febriële neutropenie of ICU-patiënten met sepsis onder breedspectrumantibiotica) verandert de voorafkans (incidentie) en neemt de negatief voorspellende waarde af. Zo zou in de laatstgenoemde patiëntengroep met een voorafkans van 25-50% op candidemie nog 7-18% van de infecties gemist worden (NPV 82-93%). De waarde van de β -glucanbepaling is echter nog niet onderzocht in de relevante klinische populaties (febriële neutropenie, septische shock), waarin het gebruik als merker voor pre-emptieve therapie wenselijk zou zijn. Evenmin zijn er voldoende gegevens bekend over het gebruik van deze bepaling bij invasieve aspergillose.

Er zijn aanwijzingen zijn dat vroege, empirische therapie vóór het bekend worden van positieve bloedkweken de prognose zou kunnen verbeteren bij patiënten met neutropenie in de intensive care. De indicaties voor het starten van empirische therapie zijn controversieel, en een recente gerandomiseerde trial toonde geen gunstig effect van empirisch fluconazol bij verdenking op candidemie bij IC-patiënten [202]. De commissie is van mening dat het instellen van empirische therapie in geselecteerde gevallen overwogen kan worden bij patiënten in de intensive care met een langere opnameduur (>7 dagen) en onverklaarde sepsis, mits gebaseerd op een combinatie van de volgende factoren: (1) significante kolonisatie met *Candida* en (2) klinische risicofactoren (zoals abdominale chirurgie, naadlekkage, breedspectrumantibiotica, centrale lijn). Geen van deze criteria is momenteel voldoende onderzocht, en de commissie is zich bewust van het dilemma tussen de potentiële voordelen van vroege behandeling van candidemie en overbehandeling van een grote groep patiënten. Essentieel is dat voldoende bloedkweken worden afgenomen vóór start van de behandeling, en dat gestopt wordt met de empirische therapie bij negatieve bloedkweken.

Aanbeveling 6	De bepaling van β -glucan in serum is nog niet voldoende gevalideerd voor gebruik in de diagnostiek van invasieve mycosen.
Aanbeveling 7	De indicatie voor empirische therapie bij verdenking op candidemie bij niet-neutropenische patiënten is controversieel. Empirische therapie kan in geselecteerde gevallen worden overwogen.

SWAB richtlijn behandeling van invasieve schimmelinfecties

Hoofdstuk 5

Antifungale profylaxe

Wat is de effectiviteit van antifungale profylaxe

- 5.1. bij patiënten met hemato-oncologische aandoeningen en zij die een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan?
- 5.2. bij patiënten met een solide-organtransplantatie?
- 5.3. bij patiënten in de intensive care?
- 5.4. bij patiënten met een primaire immuundeficiëntie en bij neonaten?

5.1. Antifungale profylaxe bij patiënten met hemato-oncologische aandoeningen en zij die een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan

5.1.a. Hematologische maligniteiten en autologe stamceltransplantatie

Er zijn meerdere meta-analyses verricht die orale of intraveneuze antifungale profylaxestudies bij neutropenische patiënten met hematologische maligniteiten geëvalueerd hebben. Een Cochrane meta-analyse includeerde zowel profylaxestudies als empirische antifungale therapie. Aangezien het ontwerp van profylaxestudies en empirische-therapiestudies zeer verschillend is, kan deze meta-analyse niet gebruikt worden om een uitspraak te doen over preventie van invasieve schimmelinfecties [210, 211]. Een grotere meta-analyse (7014 patiënten) door Bow et al. uit 2002 die 38 studies met itraconazol, fluconazol, miconazol, ketoconazol of iv c-AmB includeerde, rapporteerde een significante reductie van invasieve schimmelinfecties (OR, 0.44; 95% CI, 0.35– 0.55) en schimmelinfectie-gerelateerde mortaliteit (OR, 0.58; 95% CI, 0.41– 0.82), niet alleen in stamceltransplantatiepatiënten maar ook in andere risicogroepen [212].

Placebogecontroleerde studies

In een aantal dubbelblinde, placebogecontroleerde studies is het effect van antifungale profylaxe onderzocht. Hierbij moet een onderscheid worden gemaakt tussen effecten op *Candida*-kolonisatie en superficiële infecties enerzijds, en op de incidentie van invasieve schimmelinfecties anderzijds.

In een tweetal studies leidde profylaxe met c-AmB (1mg/kg/48u) bij 95 patiënten [213] of met liposomaal amfotericine B (3x per week 2mg/kg [214] bij 161 patiënten niet tot een significante reductie van invasieve schimmelinfecties of mortaliteit in vergelijking met placebo.

Profylaxe met fluconazol is in een aantal studies vergeleken met placebo bij neutropenische patiënten [215– 217]. De eerste dubbelblinde gerandomiseerde studie met fluconazol (400 mg/d) onder 257 patiënten met acute leukemie toonde wel een significant effect op *Candida*-kolonisatie en ontstaan van superficiële candidiasis, maar geen significante reductie van invasieve schimmelinfecties (5/123 (4%) vs. 10/132 (8%), $p=0.23$) of van mortaliteit [215]. Ook in een open studie onder 68 patiënten met refractaire acute myeloïde leukemie was geen significante reductie van invasieve schimmelinfecties of mortaliteit [216].

Een grotere, dubbelblinde placebogecontroleerde studie onder 304 patiënten met een hematologische maligniteit of autologe stamceltransplantatie toonde minder invasieve schimmelinfecties (3/141, fluconazol, vs. 10/133, placebo; $p=0.03$) en minder mortaliteit door invasieve schimmelinfecties (1/15, fluconazol, vs. 6/15, placebo; $p=0.04$), doch geen significant verschil in totale mortaliteit [217].

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie met itraconazol OS (2 dd 2.5 mg/kg/d) bij 405 neutropenische patiënten was er geen verschil in incidentie van bewezen invasieve schimmelinfecties (5/201, itraconazol, vs. 9/204 placebo; $p=0.28$) van invasieve aspergillose, of totale mortaliteit [218]. Wel rapporteerden de auteurs een significante reductie van bewezen en "waarschijnlijke" invasieve schimmelinfecties (48/201 (24%) vs. 68/204 (33%); $p=0.035$), doch hierbij werden ook patiënten met koorts zonder respons op breedspectrumantibiotica als waarschijnlijke schimmelinfectie gerekend [218]. Ook in twee kleinere dubbelblinde placebogecontroleerde studies met itraconazol capsules werd geen significant effect aangetoond op de incidentie van invasieve schimmelinfecties [219, 220]: in een Nederlandse studie onder 92 patiënten ontstonden tijdens itraconazol (2 dd 200mg) 9/46 bewezen of waarschijnlijke invasieve infecties vs. 15/46 in de placebo-arm ($p=0.15$) [219]. Ook was er geen verschil in mortaliteit (10/46 vs.

14/46; $p=0.34$). In de andere studie was er geen significant verschil in invasieve mycosen (5 vs. 9; $p=0.28$), doch in de subgroep van patiënten met langdurige (>7 dgn) en diepe neutropenie ($<0.1 \times 10^9$ neutrofiële granulocyten) ontstonden significant minder invasieve schimmelinfecties (3/50 (6%) vs. 9/46 (19%), 95%CI: 0.3-27; $p=0.04$) [220].

Vergelijkende studies

Naast placebogecontroleerde studies is een aantal trials verricht waarbij twee profylaxeregimes onderling zijn vergeleken.

Fluconazol is in studies met onvoldoende onderscheidend vermogen vergeleken met i.v. c-AmB [221], ABCD [222], oraal AmB of nystatine [223, 224], en in combinatie met itraconazol vergeleken met liposomaal amfotericine B [225] bij hemato-oncologische patiënten.

In een ongeblindeerde gerandomiseerde studie tussen fluconazol (400 mg/d) en c-AmB i.v. (3 x per week 0.5mg/kg) onder 77 patiënten was er geen significant verschil in incidentie van bewezen invasieve mycosen (4/41 vs. 6/36) of waarschijnlijke en mogelijke pulmonale schimmelinfecties (3 vs. 7) [221]. Wel werd c-AmB significant vaker gestaakt (20% vs. 42%; $p<0.05$), vooral ten gevolge van nefrotoxiciteit. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie tussen fluconazol (200mg/d) en nystatine suspensie (6 miljoen IU/dag) bij 164 patiënten toonde geen verschil in invasieve infecties (2/56 (4%) vs. 6/53 (11%); $p=0.21$) [223], en evenmin was er verschil in invasieve infecties (6/256 vs. 9/255) in een ongeblindeerde studie tussen fluconazol (100mg/d) en oraal AmB (2g/d) of nystatine [224] en in een gerandomiseerde studie bij 820 neutropenische patiënten tussen fluconazol (150mg/d) en oraal AmB (2 dd 500mg suspensie): 11/420 (2.6%) vs. 8/400 (2.0%; $p=0.56$) [226].

In een ongeblindeerde gerandomiseerde studie bij 137 patiënten werd de combinatie fluconazol (2 dd 200mg) en itraconazol capsules (2 dd 200mg) vergeleken met liposomaal amfotericine B (L-AmB 3mg/kg iv 3 x per week) [225]. Er was geen verschil in invasieve schimmelinfecties (3/67 vs. 3/70) of mortaliteit (8/67 vs. 10/70; $p=0.69$). De patiënten in de L-AmB groep ontwikkelden significant vaker bijwerkingen [225]. Een vervolgstudie met ABLC (2.5mg/kg/d) bij 131 patiënten toonde geen verschil in invasieve schimmelinfecties (6/131 (5%) retrospectief vergeleken met L-AmB uit de eerdere studie (3/70 (4%); $p=0.92$), noch in mortaliteit (8% vs. 14%; $p=0.37$) [227]. Een ongeblindeerde gerandomiseerde profylaxestudie tussen fluconazol (200mg/d) en ABCD (2 mg/kg/d iv) moest voortijdig worden gestaakt wegens te veel infusiegerelateerde bijwerkingen en toxiciteit in de ABCD groep (6/12 vs. 0/12) [222].

In een meta-analyse van 16 gerandomiseerde studies naar orale fluconazolprofylaxe bij totaal 3734 neutropenische patiënten werd fluconazol alleen effectief bevonden in het voorkómen van invasieve schimmelinfecties bij patiënten die een stamceltransplantatie hadden ondergaan [228].

Een dubbelblinde placebogecontroleerde studie die itraconazol OS 2dd 2.5 mg/kg vergeleek met AmB capsules (4 dd 500mg) bij 557 patiënten met chemotherapie voor een hematologische maligniteit of autologe stamceltransplantatie [229] vond geen verschil in invasieve aspergillose (5 vs. 9; $p=0.26$), invasieve schimmelinfecties (8/281 vs. 13/276; $p=0.25$) of mortaliteit (18/281 vs. 23/276; $p=0.38$). De studie was opgezet als een superioriteitstrial; daarom kan statistisch niet geconcludeerd worden dat AmB even effectief is als itraconazol. In een open studie tussen itraconazol OS (2 dd 100mg) en de combinatie AmB capsules (3 dd 500mg) en nystatine (2MU 4dd) bij patiënten met chemotherapie voor AML of HSCT [230] werd geen verschil in invasieve schimmelinfecties aangetoond (7/144 vs. 7/133; $p=0.88$).

In 4 studies werd itraconazol vergeleken met fluconazol bij patiënten met chemotherapie voor acute leukemie of een autologe of allogene BMT. In een gerandomiseerde studie werd itraconazol (2 dd 200mg OS of 1 dd 200mg i.v.) vergeleken met fluconazol (400mg/d) bij 195 patiënten [231]. Er was geen verschil in het ontstaan van invasieve schimmelinfecties (8/96 vs. 9/99; $p=0.85$). Een dubbelblinde gerandomiseerde studie vergeleek itraconazol capsules (2 dd 100mg) met fluconazol (2 dd 50mg) bij 213 patiënten [232]. Er was geen verschil in het ontstaan van invasieve schimmelinfecties (4/101 vs. 4/101; $p=1.0$) of mortaliteit (11/101 vs. 7/101; $p=0.32$). Een open studie [233] vergeleek itraconazol OS (5 mg/kg/d) met fluconazol (100mg/d) bij 445 patiënten. Er was een trend naar minder bewezen invasieve aspergillose in de itraconazolarm (1/227 vs. 6/218 (3%); $p=0.06$). Er werd geen verschil in ontstaan van invasieve schimmelinfecties of in mortaliteit aangetoond (25/218 vs. 29/227; $p=0.67$) [233]. Ook in een vierde open gerandomiseerde studie was geen verschil tussen itraconazol (2 dd 2.5 mg/kg) of fluconazol (400mg/d) in het ontstaan van invasieve schimmelinfecties (4/248 vs. 5/246, 95%CI, -2.8-1.9; $p=0.694$) of mortaliteit (25/248 vs. 28/246; $p=0.68$) [234].

In een open gerandomiseerde studie tussen itraconazol (200mg/d iv) en caspofungine (50mg/d iv) bij 192 patiënten met chemotherapie voor AML of MDS was geen verschil in incidentie van bewezen invasieve schimmelinfecties (5/86 vs. 7/106; $p=0.82$) [235].

Opmerking: Itraconazol en caspofungine zijn in vitro actief tegen *Aspergillus* species, in tegenstelling tot fluconazol, doch geen van deze studies was ontworpen met voldoende onderscheidend vermogen om een verschil in incidentie van invasieve aspergillose aan te tonen.

Een meta-analyse door Glasmacher et al. naar 13 gerandomiseerde studies met itraconazolprofylaxe (3597 neutropenische patiënten) demonstreerde een significante reductie van invasieve schimmelinfecties (relatief risicoreductie $40\% \pm 13\%$; $P=0.002$) en invasieve schimmelinfectie gerelateerde mortaliteit (reductie $35\% \pm 17\%$; $p=0.04$). Alleen studies met itraconazol OS, en niet itraconazol capsules, hadden een significant effect op de incidentie van invasieve aspergillose. ($48\% \pm 21\%$; $P=0.02$) [236-238]

Recent is posaconazol (3 dd 200mg, $n=304$) vergeleken met fluconazol (400mg/d p.o., $n=240$) of itraconazol OS (2 dd 200mg, $n=58$) in een gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie gedurende opeenvolgende neutropenische episoden bij patiënten met AML of MDS [239]. Bewezen of waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties ontstonden in 7 patiënten (2%) in de posaconazolarm en in 25 patiënten (8%, 95%CI: -9.7 tot -2.5; $p<0.001$) in de controle-arm tijdens behandeling, en in 14/304 vs. 33/298 binnen 100 dagen na randomisatie ($p=0.003$). Invasieve aspergillose was bewezen of waarschijnlijk in 2/304 (1%) vs. 20/298 (7%; $p<0.001$). De mortaliteit binnen 100 dagen na randomisatie was 44/304 (14%) in de posaconazolarm vs. 64/298 (21%) in de controle-arm ($p=0.025$). Er waren meer ernstige bijwerkingen in de posaconazolarm (19 (6%) vs 6 (2%) patiënten; $p=0.01$) [239]. In een post-hoc analyse van de subgroepen in de controle-arm die fluconazol resp. itraconazol hadden gebruikt, bleek posaconazol superieur aan fluconazol (invasieve schimmelinfecties 4/239 (2%) vs. 19/240 (8%), 95%CI -12.1% tot -2.9%; $p=0.001$), maar er was geen verschil in invasieve schimmelinfecties tussen posaconazol en itraconazol (3/65 (5%) vs. 6/58 (10%), 95%CI -0.2% tot 0.04%; $p=0.22$).

Conclusies vraag 5.1.a. Antifungale profylaxe bij AML/MDS of autologe HSCT

Conclusie 1	Het is niet aangetoond dat profylaxe met c-AmB of L-AmB bij neutropenische patiënten leidt tot minder invasieve schimmelinfecties of een lagere mortaliteit
Niveau 3	Karthus, 2000 [213](B); Kelsey, 1999 [214](A2)
Conclusie 2	Profylaxe met fluconazol voorkomt invasieve schimmelinfecties bij neutropenische patiënten met chemotherapie voor acute leukemie of autologe stamceltransplantatie
Niveau 3	Rotstein, 1999 [217](A2)
Conclusie 3	Het is niet aangetoond dat fluconazol, i.v. c-AmB, L-AmB, ABLC en nystatine gelijkwaardig zijn in de preventie van invasieve schimmelinfecties bij patiënten met chemotherapie voor acute leukemie.
Niveau 3	Bodey, 1994 [221]; Young, 1999 [223], Philpott-Howard, 1993 [224]; Mattiuzzi, 2003[225]; Mattiuzzi, 2004 [227](B)
Conclusie 4	Fluconazol (150mg/d) is even effectief als orale AmB suspensie (2 dd 500mg) in de preventie van invasieve schimmelinfecties bij neutropenische patiënten
Niveau 3	Menichetti, 1994 [226]. (A2)
Conclusie 5	Het is niet bewezen dat oraal c-AmB gelijkwaardig is aan itraconazol voor de profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij neutropenische patiënten.
Niveau 2	Harousseau, 2000 [229](A2); Boogaerts, 2001 [230](B)
Conclusie 6	Itraconazol is effectief in de preventie van invasieve schimmelinfecties en schimmelinfectie-gerelateerde mortaliteit
Niveau 1	Glasmacher, 2003 [236]; Prentice, 2006 [232, 238]; Morgenstern, 1999 [233]; Glasmacher, 2006 [234]; Oren, 2006 [231]; Mattiuzzi, 2006 [235](A1); Harousseau, 2000 [229](A2); Boogaerts, 2001 [230](B)
Conclusie 7	Itraconazol OS is effectiever dan itraconazol capsules of fluconazol als profylaxe van invasieve aspergillose
Niveau 1	Glasmacher, 2003, 2005 [236, 237]; Prentice, 2006 [238](A1)
Conclusie 8	Posaconazol is effectiever dan fluconazol in de preventie van invasieve schimmelinfecties bij neutropenische patiënten
Niveau 3	Cornelly, 2007 [239](A2)

5.1.b. Allogene of autologe beenmerg- of stamceltransplantaties

Bij patiënten met een myeloablatieve allogene stamceltransplantatie is de incidentie van invasieve mycosen aanzienlijk hoger dan onder patiënten met een autologe HSCT of chemotherapie [240]. Daarom is antifungale profylaxe bij patiënten met een stamceltransplantatie afzonderlijk onderzocht.

Placebogecontroleerde studies

In een kleine, dubbelblinde gerandomiseerde studie tussen L-AmB (1 mg/kg/d) en placebo bij 84 beenmergtransplantatiepatiënten (69 allogeen, 15 autoloog) trad significant minder vaak kolonisatie met schimmels op, maar er was geen verschil in incidentie van invasieve schimmelinfecties (1/36 vs. 3/40 placebo; $p=0.36$) [241].

Twee grote studies zijn verricht bij patiënten met HSCT waarin fluconazol werd vergeleken met placebo [242, 243]. In een dubbelblinde gerandomiseerde studie bij 356 BMT-patiënten reduceerde fluconazolprofylaxe (400mg/d) gegeven vanaf de conditionering tot granulocytenherstel ($> 1000/\mu\text{l}$) zowel oppervlakkige (8.4% vs. 33.3%; $p<0.001$) als bewezen invasieve schimmelinfecties (2.8% (5/179) vs. 15.8% (28/177; $p<0.001$)) en schimmelinfectie-gerelateerde lethaliteit (1 vs. 10 doden; $p<0.001$), maar niet de overall lethaliteit [242]. Alle invasieve *Candida* infecties bij patiënten uit de fluconazolgroep werden veroorzaakt door *C. krusei*.

Slavin et al. vergeleken in een dubbelblinde studie fluconazol (400mg/d) met placebo bij 300 HSCT - patiënten (88% allogeen) vanaf de conditionering tot de eerste 75 dagen post-HSCT [243]. Fluconazol reduceerde zowel oppervlakkige (77% vs. 86%; $p=0.037$) als bewezen invasieve schimmelinfecties (10/152 (7%, fluconazol) vs. 26/148 (18%, placebo; $p=0.004$) en overall mortaliteit (20% vs. 35%; $p=0.004$).

In een vervolgstudie toonden Marr et al. dat deze langdurige profylaxe (tot 75 dagen na de transplantatie) ook na 8 jaar follow-up nog een effect had op de overleving (68/152 fluconazol vs. 41/148 placebo; $p<0.002$) [244]. Dit effect werd vooral veroorzaakt door meer invasieve candidiasis bij de placebogroep (8% vs. $<1\%$; $p=0.007$). Tevens was de ernst van gastro-intestinale GVHD in de fluconazolgroep minder ($p=0.019$), hetgeen mogelijk een verklaring is voor de lagere incidentie van candidemie.

Vergelijkende studies

Fluconazol is vergeleken met c-AmB als profylaxe bij HSCT-patiënten in 2 prospectieve gerandomiseerde open studies [245, 246]. Profylaxe werd gegeven vanaf de conditionering tot granulocytenherstel $> 500/\mu\text{l}$. In de eerste studie [245] met fluconazol (200mg/d) vs. c-AmB iv (0.2 mg/kg/d) was geen effect op de incidentie van invasieve schimmelinfecties (12/100 (12%) vs. 11/86 (12.8%; $p=0.5$)) of mortaliteit door invasieve schimmelinfecties (6% vs. 7%; $p>0.05$). In de tweede studie, met fluconazol (400mg/d) vs. c-AmB (0.2mg/kg/d) in 355 HSCT-patiënten [246] werd ook geen effect gevonden op schimmelinfecties (8/196 (4.1%, fluconazol) vs. 12/159 (7.5%, c-AmB; $p=0.16$)) of op mortaliteit ten gevolge van invasieve schimmelinfecties.

Fluconazol 400mg/d werd vergeleken met itraconazol bij patiënten met allogene HSCT in twee studies [247, 248]. In de studie door Marr et al. werd de profylaxe met itraconazol (3 dd 2.5 mg/kg OS of 200mg/d iv) tot 180 dagen na de stamceltransplantatie gecontinueerd. Er was een significant verschil in invasieve schimmelinfecties (fluconazol 15% vs. itraconazol 7%; $p=0.03$), vooral door een reductie van invasieve aspergillose (18/148 (12%) vs. 8/151 (5%); $p=0.03$). Er was geen verschil in mortaliteit. Itraconazol veroorzaakte meer bijwerkingen (16% vs. 36%; $p<0.001$) [247].

In de studie door Winston et al. met itraconazol 2 dd 200mg OS of 200mg/d i.v. bij 138 patiënten met een allogene beenmergtransplantatie ontstonden minder invasieve schimmelinfecties met itraconazol (9% (6/71) itraconazol vs. 25% (17/67) fluconazol, 95% CI, -29.2; -4.7; $p=0.01$) [248]. Er was geen significante reductie van invasieve aspergillose (4.2% vs. 11.9%; $p=0.09$), schimmelinfectie-gerelateerde mortaliteit (9% vs. 18%; $p=0.13$) of overall mortaliteit.

Opmerking: Er is discussie over de gekozen eindpunten in deze studie. Daarnaast is het hoge percentage invasieve schimmelinfecties in de fluconazolarm opmerkelijk, in vergelijking met de andere studies.

Een open gerandomiseerde studie bij 253 patiënten met een HSCT vergeleek 2 doses fluconazol tijdens de neutropenische fase (400mg/d vs. 200mg/d) en toonde geen significante verschillen in de incidentie van invasieve schimmelinfecties of mortaliteit [249].

Een dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie vergeleek posaconazol (suspensie 3 dd 200mg) met fluconazol (1 dd 400mg) bij patiënten met een ernstige graft-versus-hostziekte (GVHD) [250].

Patiënten met een allogene HSCT kregen profylaxe gedurende 112 dagen als ze een acute (graad II-IV) of een uitgebreide chronische GVHD hadden, of als ze werden behandeld met intensieve immuunsuppressieve therapie. Het primaire eindpunt, incidentie van invasieve schimmelinfecties binnen 112 dagen, toonde geen significant verschil tussen posaconazol en fluconazol (5.3% vs. 9.0%; 95%CI 0.3-1.07; p=0.07). Wel was het verschil in invasieve aspergillose significant (2.3% posaconazol vs. 7.0% fluconazol, 95%CI 0.13-0.75; p=0.006) [250]. Ook was tijdens het daadwerkelijke gebruik van de profylaxe (vaak minder dan 112 dagen) de incidentie van invasieve schimmelinfecties in de posaconazol groep significant lager (2.4% vs. 7.6%; p=0.004, waaronder invasieve aspergillose 1.0% vs. 5.9%; p=0.046).

In een dubbelblinde studie werd profylaxe met micafungine vergeleken met fluconazol bij 882 neutropenische HSCT-patiënten [251]. Micafungine 50mg/d (of 1mg/kg) of fluconazol 400mg/d (of 8mg/kg) werd bij zowel kinderen als volwassenen gegeven tot 5 dagen na granulocytenherstel ($\geq 500/\mu\text{l}$). Er was geen significant verschil in het aantal invasieve schimmelinfecties (7/425 (1.6%) micafungine vs. 11/457 (2.4%) fluconazol; p=0.48), invasieve aspergillose (1 vs. 7; p=0.07) of in mortaliteit (18 vs. 26; p=0.32). *Opmerking:* De studie had onvoldoende onderscheidend vermogen doordat de incidentie van invasieve schimmelinfecties in de onderzochte populatie zeer laag is (1-2%). De commissie wijst erop dat micafungine in Europa slechts geïndiceerd is voor gebruik als andere antifungale middelen niet toepasbaar zijn, in verband met mogelijk ontstaan van hepatocellulaire tumoren bij proefdieronderzoek. De commissie ziet derhalve geen plaats voor micafungine in de antifungale profylaxe.

Conclusies vraag 5.1.b. Antifungale profylaxe bij patiënten met een HSCT

Conclusie 9 Niveau 3	Het is niet bewezen dat L-AmB effectief is als profylaxe voor invasieve schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie bij HSCT Tollemar, 1993 [241](A2)
Conclusie 10 Niveau 1	Fluconazol beschermt tegen invasieve schimmelinfecties bij patiënten met een HSCT Goodman, 1992 [242](A2); Slavin 1995 [243](A2)
Conclusie 11 Niveau 3	Fluconazolprofylaxe tot 75 dagen post-HSCT heeft een persisterend voordeel op de mortaliteit bij patiënten met een allogene HSCT Marr, 2000 [244](A2)
Conclusie 12 Niveau 1	Er is geen verschil aangetoond tussen de effectiviteit van fluconazol en c-AmB in de preventie van invasieve schimmelinfecties bij HSCT-patiënten. Koh, 2002 [245](A2); Wolff, 2000 [246](A2).
Conclusie 13 Niveau 1	Itraconazol is superieur aan fluconazol voor de preventie van invasieve schimmelinfecties bij allogene HSCT-patiënten maar veroorzaakt meer toxiciteit dan fluconazol Marr, 2004 [247](A2); Winston, 2003 [248](A2).
Conclusie 14 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat fluconazolprofylaxe met 400 mg/d beter is dan 200 mg/d bij HSCT-patiënten MacMillan, 2002 [249](A2)
Conclusie 15 Niveau 3	Posaconazol is equivalent aan fluconazol in de preventie van invasieve schimmelinfecties en superieur aan fluconazol in de preventie van invasieve aspergillose bij patiënten met ernstige graft versus host disease. Ullmann, 2007 [250](A2)
Conclusie 16 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat micafungine beter is dan fluconazol in de preventie van invasieve schimmelinfecties bij HSCT-patiënten van Burik, 2004 [251](A2)

Overige overwegingen

De vraag of antifungale profylaxe aangewezen is bij patiënten met hematologische maligniteiten is afhankelijk van de effectiviteit van de profylaxe en van het risico op invasieve infecties. De incidentie van invasieve mycosen in de groep van patiënten met chemotherapie voor hematologische maligniteiten of een autologe stamceltransplantatie is relatief laag. Bij patiënten die een myeloablatieve allogene HSCT hebben ondergaan is de incidentie van invasieve mycosen aanzienlijk hoger, met name in de groep met een ernstige GVHD en/of immuunsuppressieve therapie.

Dat itraconazol effectiever zou zijn dan fluconazol in het voorkomen van invasieve aspergillose is op grond van de in-vitro activiteit aannemelijk, maar niet overtuigend aangetoond in de individuele vergelijkende studies. Een meta-analyse suggereert dat bij het bereiken van voldoende serumconcentraties wel een gunstiger effect wordt bereikt [236]. Dat antifungale profylaxe met posaconazol werkzaam is en effectiever is dan fluconazol is sterk gesuggereerd in twee recente gerandomiseerde onderzoeken [239, 250]. Of het

gebruik daarvan als profylaxe dan ook doelmatig is, hangt af van de incidentie in de specifieke patiëntengroep, de kosten, bijwerkingen en interacties. De commissie acht de indicatiestelling sterk afhankelijk van de lokale incidentie van invasieve aspergillose en de patiëntenpopulatie.

Aanbeveling 1	Bij patiënten met neutropenie na chemotherapie voor een AML/MDS of HSCT kan posaconazol (3 dd 200 mg p.o., tot herstel van de neutropenie, of tijdens behandeling van ernstige GVHD) als antifungale profylaxe worden overwogen, afhankelijk van de lokale incidentie van invasieve mycosen.
----------------------	--

5.2. Antifungale profylaxe bij solide orgaantransplantaties

Longtransplantaties

In een open, niet vergelijkende studie met fluconazol (400mg/d) in combinatie met geaerosoliseerd c-AmB (0.6 mg/kg/d) ontwikkelde geen van 52 longtransplantatiepatiënten een invasieve schimmelinfectie tijdens de profylaxe (1 maand); in de follow-up periode werd echter bij 4 patiënten invasieve aspergillose gediagnosticeerd [252]. Bij 100 longtransplantatiepatiënten werd profylaxe met c-AmB aerosol (25mg/d) gerandomiseerd vergeleken met ABLC aerosol (50mg/d) [253]. Behoudens meer bijwerkingen in de c-AmB groep werd geen verschil gevonden in falen van primaire profylaxe (pulmonale invasieve schimmelinfecties 6/49 (12.2%, c-AmB) vs. 5/51 (9.8%, ABLC), $p=0.7$).

Levertransplantaties

Een (trend tot) reductie van invasieve mycosen bij levertransplantatiepatiënten werd in diverse studies aangetoond. In een prospectieve placebogecontroleerde studie bij 77 levertransplantatiepatiënten met L-AmB (1 mg/kg/d gedurende 5 dagen) was een significant verschil in ontstaan van invasieve schimmelinfecties (0/40 vs. 6/37 (16%), $p<0.01$) [254]. Daarnaast beschreef een open studie met ABLC (5 mg/kg/d) ten opzichte van een historische controlegroep een trend naar minder invasieve schimmelinfecties (3/250 (1%) vs. 3/58 (5%), $p=0.08$) [255]. In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie onder 212 levertransplantatiepatiënten traden in de fluconazolgroep (400 mg/d tot 10 weken na transplantatie) significant minder invasieve schimmelinfecties op (6/108 (6%) vs. 24/104 (23%), $p<0.001$) [171]. Er was geen effect op de totale mortaliteit (11%, fluconazol, vs. 14%, placebo, $p=0.2$) maar wel op schimmelinfectie-gerelateerde mortaliteit (2% vs. 13%, $p=0.003$). *Opmerking:* er is in deze studie een opvallend hoog percentage invasieve schimmelinfecties in de placebogroep in vergelijking met andere studies.

In enkele kleinere studies werd geen significant verschil gevonden tussen de behandelingsgroepen: itraconazol OS vs. placebo (0/25 vs. 0/37) [256], fluconazol vs. nystatine (2/76 vs. 6/67, $p=0.12$) [257], fluconazol vs. itraconazol OS (4/91 vs. 7/97, $p=0.25$) [258], fluconazol vs. onbehandelde historische controles (3/45 vs. 8/72, $p=0.42$) [259], of sequentiële profylaxe met itraconazol voorafgegaan door L-AmB ($n=42$) of fluconazol ($n=43$) vs. placebo ($n=45$) [260].

Een meta-analyse van antifungale profylaxe bij levertransplantatiepatiënten includeerde zowel placebogecontroleerde studies als vergelijkende studies met polyenen en azolen [261]. Er was geen vermindering van mortaliteit aantoonbaar (RR 0.84; 95%CO 0.54-1.3), wel resulteerde fluconazol in een significante vermindering van invasieve mycosen (RR0.28, 95%CI 0.13-0.57).

Factoren die bij levertransplantatie geassocieerd zijn met een hoog risico op invasieve mycosen zijn terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse, mechanische ventilatie vóór operatie, retransplantatie, choledochojunostomie, peroperatief massale bloedtransfusie, of kolonisatie met schimmels rond de transplantatie (dag -2 tot 3)[261]. In een observationele studie was het risico in deze groep 5% vs. 0.5% onder de overige patiënten [255]. Er zijn echter geen vergelijkende studies in deze specifieke, hoog-risico patiëntencategorie uitgevoerd.

Pancreastransplantaties

In een retrospectieve studie onder 445 patiënten met een pancreastransplantatie was de incidentie van invasieve mycosen 7/108 (6%) onder patiënten die fluconazolprofylaxe (400 mg/d gedurende 7 dagen) kregen, vs. 33/327 (10%, $p=0.2$) onder patiënten zonder profylaxe [262]. De 1-jaars transplantaatoverleving was 17% onder patiënten met een invasieve schimmelinfectie vs. 65% ($p<0.01$) zonder infectie. Prospectieve studies zijn in deze patiëntengroep niet verricht.

Hart- of niertransplantaties

De incidentie van invasieve mycosen bij patiënten met een niertransplantatie of harttransplantatie is laag [263], en studies naar het mogelijke effect van antifungale profylaxe zijn in deze patiëntengroepen niet verricht.

Een Cochrane review over profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij patiënten die een solide orgaantransplantatie ondergaan [264] bevestigde dat fluconazol de incidentie van invasieve schimmelinfecties vermindert in vergelijking met placebo (of geen profylaxe) bij patiënten met een levertransplantatie (RR 0.28; 95%CI 0.13-0.57). Voor itraconazol en L-AmB kon dit niet worden aangetoond. Over patiënten met nier- en harttransplantaties kon vanwege de lage incidentie geen uitspraak gedaan worden.

Conclusies vraag 5.2. Antifungale profylaxe bij solide orgaantransplantaties

Conclusie 17	De effectiviteit van AmB aerosol of fluconazol als antifungale profylaxe bij longtransplantaties is niet aangetoond.
Niveau 3	Drew, 2004 [253](B); Calvo, 1999 [252](C)
Conclusie 18	Fluconazol en L-AmB zijn effectief in de preventie van invasieve mycosen bij levertransplantatiepatiënten.
Niveau 2	Winston, 1999 [171](A2); Tollemar, 1995 [254](B); Sharpe, 2003 [256](B); Lumbreras, 1996 [257](B); Winston, 2002 [258](A2); Kung, 1995 [259](B); Biancofiore, 2002 [260](B); Playford, 2006 [261](A1)
Conclusie 19	Fluconazol is effectief in de preventie van invasieve candidiasis bij patiënten die een pancreastransplantatie ondergaan.
Niveau 3	Benedetti, 1996 [262](C)
Conclusie 20	De incidentie van invasieve mycosen bij patiënten met een niertransplantatie of harttransplantatie is laag, en een gunstig effect van antifungale profylaxe in deze groepen is niet aangetoond.
Niveau 3	Grossi, 2000 [263], 264](C)

Aanbeveling 2	Bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan en een verhoogd risico hebben op invasieve mycosen (terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse, retransplantatie, choledochojejunostomie, peroperatief massale bloedtransfusie, of aangetoonde peri-operatieve kolonisatie met <i>Candida</i>) wordt fluconazol (400 mg/d) aanbevolen. Bij pancreastransplantaties kan profylaxe met fluconazol (400mg tot 7 dagen postoperatief) worden overwogen, afhankelijk van de lokale incidentie van invasieve mycosen.
----------------------	---

5.3. Antifungale profylaxe in de intensive care

Het gebruik van antifungale profylaxe in de intensive care is onderzocht in subgroepen van (meestal chirurgische) IC-patiënten met een hoog risico op invasieve candidiasis.

Pelz et al. hebben in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie profylaxe met fluconazol (400mg/d; oplaaddosis 800mg) onderzocht bij chirurgische patiënten met een geschatte IC-opnameduur van minimaal 3 dagen [265]. Van de 1282 IC-patiënten voldeden 260 aan deze inclusiecriteria. In de fluconazolarm ontstonden 11/130 (8.5%) invasieve *Candida*-infecties, vs. 20/130 (15%) in de placebogroep ($P=0.01$; RR 0.45, 95%CI 0.21-0.98), waaronder 3 vs. 8 *Candida*-peritonitis. Het verschil in aantal candidemieën (1 vs. 3) en in mortaliteit (11% vs. 12%) was niet significant.

Garbino et al. onderzochten in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie profylaxe met fluconazol (100mg/d) bij 204 IC-patiënten die minimaal 48 uur beademd waren en een verwachte beademingsduur van nog minimaal 3 dagen hadden [266]. Alle patiënten kregen selectieve darmdecontaminatie (polymyxine B, neomycine, en vancomycine). Er was geen significant verschil in ontstaan van invasieve candidiasis (fluconazol, 4/103 (4%) vs. placebo, 10/101(10%)), maar wel in ontstaan van candidemie (1/103 (1%) vs. 9/101 (9%), RR 0.1; 95%CI 0.02-0.74, $p=0.008$). Er was geen significant verschil in mortaliteit (39% vs. 41%).

Onder 109 patiënten met een darmperforatie hadden de patiënten met positieve peroperatieve *Candida* kweken van het buikvocht hadden een hogere mortaliteit (8/33, 24%) dan patiënten met negatieve kweken

(4/76 (5%, OR 11.5, $p=0.007$) [267]. De effectiviteit van een peroperatieve dosis fluconazol (400mg) in deze groep werd in een dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht. Een eenmalige fluconazolgift had geen significant effect op de mortaliteit (4/53 fluconazol vs. 8/56 placebo, $p=0.059$).

Eggimann et al. onderzochten in een placebogecontroleerde studie het effect van fluconazolprofylaxe (400mg/d gedurende gemiddeld 15 dagen) in een kleine groep van 49 patiënten die een relaparotomie ondergingen wegens naadlekkage of darmperforatie [268]. Invasieve candidiasis ontstond in 2/23 (9%) in de fluconazolgroep vs. 7/20 (35%) in de placebogroep (RR 0.25; 95%CI, 0.06-1.06, $p=0.06$). Het verschil in incidentie van *Candida*-peritonitis (1 vs. 7) was wel significant (RR 0.12; 95%CI, 0.02-0.93, $p=0.02$).

Opmerking: De incidentie van *Candida*-peritonitis in de controlegroep (35%) suggereert dat er op de betreffende afdeling een specifiek risico op invasieve candidiasis aanwezig was.

Meta-analysen

Over het gebruik van antifungale profylaxe bij ernstig-zieke, immuuncompetente patiënten zijn vier meta-analysen en een Cochrane review verschenen [261, 269-272]. Niet-absorbeerbare antifungale profylaxe met amfotericine B of nystatine (al dan niet als onderdeel van selectieve darmdecontaminatie) had in een meta-analyse van 15 studies geen significant effect op de incidentie van invasieve mycosen [272].

Twee meta-analysen van studies met azolen als profylaxe bij verschillende patiëntencategorieën in de intensive care suggereren dat profylaxe met azolen (fluconazol in 7 van de 9 studies) is geassocieerd met een reductie van candidemie (fluconazol, RR 0.21, 95%CI 0.06-0.72, $p=0.01$), maar niet van mortaliteit [269, 270].

Opmerking. De waarde van deze meta-analysen wordt beperkt doordat de geïncludeerde studies heterogeen van aard zijn (langdurig opgenomen en beademde patiënten [265, 266], patiënten met naadlekkage [268], darmperforatie [267] of pancreatitis [262]. Tevens varieerde de dosering en duur van fluconazol (eenmalig, of 100 – 400 mg/dag). Ook de waarde van de Cochrane review [261] is beperkt, waarin 12 gerandomiseerde studies werden opgenomen in zeer uiteenlopende populaties, waarvan 4 studies met ketoconazol, dat niet meer gebruikt wordt en waarvan de registratie voor deze indicaties is ingetrokken. In deze analyse was er in de studies met ketoconazol wel, maar voor die met fluconazol geen significant effect op de mortaliteit (RR 0.77, 95%CI 0.56-1.07, $p>0.05$).

Welke patiënten in de intensive care komen in aanmerking voor profylaxe?

Profylaxe met fluconazol is mogelijk doelmatig in een subgroep van IC-patiënten met een hoog risico op invasieve candidiasis. De identificatie van deze groep is nog onvoldoende onderzocht.

Onafhankelijke risicofactoren voor candidemie onder 4276 patiënten in een chirurgische intensive care waren aanwezigheid van een centraal veneuze catheter (RR 1.42), recente operatie (RR 7.3), acute nierinsufficiëntie (RR 4.2), totale parenterale voeding (RR 3.6) en een triple lumen catheter (RR 5.4) [204]. Ostrosky-Zeichner et al. hebben enkele empirisch vastgestelde beslisregels beschreven om patiënten met een hoog risico op candidemie in de intensive care te kunnen herkennen [273, 274]. Met behulp van een beslisregel gebaseerd op een combinatie van factoren (minimaal 4 dagen in de IC, antibioticagebruik, centraal veneuze lijn, chirurgie, immuunsuppressiva, pancreatitis, totaal parenterale voeding en steroïdgebruik) werd in een retrospectieve serie van 2890 patiënten een subgroep geïdentificeerd met een incidentie van invasieve candidiasis van 9.9%. *Opmerking:* Aangezien slechts 30/117 (26%) van alle patiënten met een candidemie in de IC werden geïdentificeerd door de regel, resp. 30/88 (34%) van de candidemieën na dag 4. Met de beslisregel wordt dus het merendeel van de patiënten die een candidemie krijgen niet tevoren opgespoord.

Piarroux et al. [275] beschreven in een prospectieve studie het effect van antifungale profylaxe met fluconazol (400mg/d) bij patiënten die >4 dagen in een chirurgische IC verbleven. Profylaxe werd ingesteld zodra ≥ 2 van de 5 kolonisatiekwaken (rectum, orofarynx, urine, maag en trachea) positief voor *Candida* species waren. Met dit regime was de incidentie van candidemie 18/478 (4%), vs. 32/455 (7%) in een historische controlegroep ($p = 0.03$).

Conclusies vraag 5.3. Antifungale profylaxe bij patiënten in de intensive care

Conclusie 21	Fluconazolprofylaxe (100-400mg/d) in een vooraf gedefinieerde categorie van hoog-risico IC-patiënten reduceert de incidentie van invasieve candidiasis.
Niveau 1	Pelz, 2001 [265](A2); Garbino, 2002 [266](A2)
Conclusie 22	Fluconazolprofylaxe (400 mg/d) is effectief in het voorkomen van intra-abdominale candidiasis bij patiënten die een relaparotomie wegens darmnaadlekkage ondergaan onder omstandigheden met een hoge incidentie
Niveau 2	Eggimann, 1999 [268](B)

Conclusie 23	In specifieke, geselecteerde subgroepen in de intensive care met een hoge incidentie reduceert fluconazol het optreden van invasieve schimmelinfecties
Niveau 1	Shorr, 2005 [271](A1); Ho, 2005 [270](A1); Playford, 2006 [261](A1)
Conclusie 24	Zowel patiëntselectie op grond van risicofactoren als op grond van kolonisatie met <i>Candida</i> lijkt te kunnen bijdragen aan indicatiestelling voor antifungale profylaxe in de intensive care. Het effect hiervan op de incidentie van candidemie is echter niet in prospectieve gerandomiseerde studies onderzocht
Niveau 3	Paphitou, 2005 [274](C); Ostrosky-Zeichner, 2007 [273](C); Piarroux, 2004 [275](C)

Overige overwegingen

De commissie is van mening dat profylaxe met fluconazol effectief is in enkele specifieke hoog-risicosituaties, zoals patiënten die een relaparotomie wegens darmnaadlekkage ondergaan in afdelingen met een zeer hoge incidentie van invasieve candidiasis. De selectie van overige risicogroepen in de intensive care die in aanmerking komen voor profylaxe is nog onvoldoende vastgesteld. Strategieën op basis van kolonisatie vergen grote aantallen inventarisatiekweken, gepaard met hoge kosten en een vertraging als gevolg van de incubatieduur van de kweken. Een patiëntselectie op grond van epidemiologische risicofactoren lijkt daarom aantrekkelijker, doch de sensitiviteit van de tot nu toe onderzochte criteria is zeer beperkt, en modellering van de door Ostrosky-Zeichner et al. gepubliceerde beslisseregels suggereert dat hiermee slechts 13% van de candidemieën zou worden voorkomen (ongepubliceerde data). Vooralsnog beveelt de commissie aan fluconazolprofylaxe te reserveren voor strikt geselecteerde subgroepen van patiënten in lokale situaties met een aangetoond hoge incidentie van invasieve candidiasis.

Aanbeveling 3	Profylaxe met fluconazol in de intensive care wordt niet aanbevolen, behoudens in specifieke situaties waar lokaal een onacceptabel hoge incidentie van invasieve candidiasis is vastgesteld.
----------------------	---

5.4. Antifungale profylaxe bij patiënten met een primaire immundeficiëntie en bij neonaten

Antifungale profylaxe bij chronische granulomateuze ziekte

Patiënten met chronische granulomateuze ziekte (CGD) hebben een verhoogde kans op invasieve aspergillose door een specifiek granulocyten defect. Profylaxe met recombinant interferon- γ (rIFN γ ; 3x per week 50 μ g/m²) is in een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht bij 128 patiënten met CGD [41]. Het aantal ernstige infecties was met rIFN γ 14/63 (22%) in 1 jaar vs. 30/65 (46%) met placebo ($p < 0.0001$). Invasieve aspergillose trad op in 2 vs. 4 episodes (n.s.) [41]. In een open, niet gerandomiseerde serie in dezelfde periode kregen 1/23 (4%) van de met rIFN γ behandelde patiënten een bewezen invasieve schimmelinfectie vs. 9/37 (24%) zonder profylaxe [276].

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde cross-over studie onderzocht profylaxe met itraconazolcapsules (100 tot 200 mg/d) bij 39 patiënten (≥ 5 jaar) met CGD [277]. De follow-up bedroeg in totaal 113 patiëntjaren. Er was een significant verschil in het ontstaan van invasieve schimmelinfecties (7/63 episodes, placebo, vs. 1/61, profylaxe; $p = 0.05$).

In een open prospectieve studie werd profylaxe met itraconazol (capsules, 10 mg/kg/d) bij 30 CGD-patiënten vergeleken met 64 historische controles zonder profylaxe [278]. Gedurende een follow-up van mediaan 35 maanden (6-64 mnd) ontwikkelden 3/30 patiënten (10%) een pulmonale aspergillose, vs. 24/64 (34.4%, $p = 0.013$) in de historische controlegroep.

Antifungale profylaxe bij premature neonaten met een laag geboortegewicht

Profylaxe met fluconazol is in 3 placebogecontroleerde studies onderzocht bij premature neonaten met een geboortegewicht < 1500 g ("very low birth weight": VLBW) of < 1000 g ("extremely low birth weight": ELBW). De gebruikte doseringsschema's varieerden (3-6 mg/kg) en in de meeste studies nam de toedieningsfrequentie toe (elke 3^e dag in week 1 tot om de dag of dagelijks in week 4-6).

Bij 100 kinderen met ELBW resulteerde fluconazolprofylaxe in 0/50 invasieve schimmelinfecties vs. 10/50 (20%) in de placebogroep ($p = 0.008$) [279]. In een tweede studie onder 103 neonaten met VLBW ontstonden met fluconazol 2/53 invasieve schimmelinfecties vs. 2/50 in de placebo-arm ($p = \text{n.s.}$) [280]. In een Cochrane meta-analyse van deze studies werd een relatief risico voor invasieve schimmelinfecties van 0.20 (95%CI; 0.07-0.64) berekend, met een number needed to treat van 8, en voor mortaliteit een RR van 0.44 (95%CI; 0.21-0.91) [281]. In een recentere 3-armige multicenterstudie (fluconazol 3 mg/kg, 6 mg/kg, vs. placebo) bij

322 neonaten met VLBW of ELBW ontstonden met fluconazolproylaxe invasieve schimmelinfecties in 4/104 (3.8%; 3 mg/kg) resp. 3/112 (2.7%; 6 mg/kg) vs. 14/106 (13.2%) in de placebo-arm ($p<0.02$) [282]. In een open studie resulteerde fluconazolproylaxe bij neonaten met VLBW in 0/136 invasieve schimmelinfecties, vs. 9/119 in een historische controlegroep ($p=0.003$) [283]. In een soortgelijke studie bij neonaten met VLBW was de incidentie met proylaxe 5/225 (2%) vs. 27/240 (11%, $p<0.001$) in de historische controlegroep [284], en in een studie onder neonaten met ELBW 15/206 (7%) vs. 4/240 (2%, $p=0.01$) bij historische controles [285].

In een kleine dubbelblinde studie met onvoldoende onderscheidend vermogen werd geen significant verschil aangetoond tussen twee doseringsregimes van fluconazol bij 81 neonaten met ELBW: 3 mg/kg elke 3^e dag gedurende week 1 en 2, 3 mg/kg om de dag tijdens week 3 en 4, en 3 mg/kg/d tijdens week 5 en 6; 2/41 invasieve mycosen vs. 2x per week 3 mg/kg; 1/40 mycosen [286].

Antifungale proylaxe in de neonatale en pediatrie intensive care

Orale nystatineproylaxe werd in een neonatale intensive care unit (NICU) vergeleken met geen proylaxe in een open gerandomiseerde studie bij 3991 neonaten, waarvan 24% een VLBW had. Proylaxe met orale nystatine leek te leiden tot een significante reductie van het aantal candidemieën (17/1996 vs. 131/1516) [287]. *Opmerking:* Door de combinatie van VLBW en zwaardere neonaten, de statistische methoden en het ongeblindeerde karakter is deze studie moeilijk te interpreteren.

Een retrospectieve, niet gerandomiseerde studie met historische controles onder beademde kinderen >7 dagen opgenomen op de pediatrie intensive care unit beschreef met proylaxe met 3 dd 50 mg orale amfotericine B suspensie een incidentie van candidemie van 5/185 (2.7%), vs. 21/196 (10.7%; $p=0.004$) in de historische controlegroep [288].

Conclusies vraag 5.4. antifungale proylaxe bij primaire immuundeficiënties en neonaten

Conclusie 25	Proylaxe met recombinant IFN γ lijkt bij patiënten met CGD de incidentie van invasieve schimmelinfecties te reduceren
Niveau 2	International CGD Study Group, 1991 [41](A2); Gallin, 1991 [276](B)
Conclusie 26	Itraconazolproylaxe is effectief in de preventie van invasieve aspergillose bij patiënten met CGD
Niveau 2	Gallin, 2003 [277](A2); Mouy, 1994 [278](C)
Conclusie 27	Fluconazolproylaxe bij kinderen met een geboortegewicht <1500g is effectief in het voorkomen van invasieve candidiasis
Niveau 2	Kaufman, 2001 [279](A2); Manzoni, 2007 [282](A2), Bertini, 2005 [283](B); Healy, 2005 [285](B), Manzoni, 2006 [284](B)
Conclusie 28	Het is niet overtuigend in placebogecontroleerd onderzoek aangetoond dat proylaxe met orale nystatine of amfotericine B suspensie de incidentie van candidemie vermindert bij patiënten in de NICU of PICU
Niveau 3	Ozturk, 2006, [287](B), Ben-Ari, 2006 [288](C)

Aanbeveling 4	Bij patiënten met chronische granulomateuze ziekte (CGD) wordt proylaxe met itraconazol (10 mg/kg/d , max. 2 dd 200mg) aanbevolen. Tevens kan proylaxe met recombinant interferon- γ (3x per week 50 μ g/m ²) worden overwogen.
----------------------	--

Aanbeveling 5	Bij neonaten met een geboortegewicht <1500g kan fluconazolproylaxe worden overwogen in situaties met een aangetoonde significante incidentie van invasieve candidiasis.
----------------------	---

SWAB richtlijn behandeling van invasieve schimmelinfecties

Hoofdstuk 6

Cryptokokkose

Inleiding

Voornamelijk patiënten met een verminderde afweer, zoals patiënten met HIV/AIDS of een orgaantransplantatie hebben een verhoogd risico op een cryptokokkeninfectie. Bij AIDS-patiënten met een cryptokokkose presenteert 75-90% zich met een subacute meningitis of meningoencefalitis [289]. Om tot een optimaal behandelingsadvies voor cryptokokkose te komen, is het noodzakelijk een antwoord te formuleren op de hieronder genoemde kernvragen.

- 6.1. Wat is de optimale behandeling van cryptokokkenmeningitis?
- 6.2. Wat is de optimale behandeling van de overige lokalisaties van cryptokokkeninfectie?
- 6.3. Wat is de optimale primaire en secundaire profylaxe?

6.1. Wat is de optimale behandeling van cryptokokkenmeningitis?

Prospectieve vergelijkende studies

In een prospectieve vergelijkende studie werd c-AmB (0.4 mg/kg/dag, 10 weken) vergeleken met combinatietherapie van c-AmB (0.3 mg/kg/dag) met flucytosine (150 mg/kg/dag, 6 weken) bij 66 patiënten met een bewezen cryptokokkenmeningitis [290]. De respons was 47% (15/32, monotherapie) vs. 68% (23/34, combinatietherapie; $p=0.088$). De snelheid van sterilisatie van de liquor was groter in de combinatietherapiegroep dan in de monotherapiegroep ($p<0.001$). De uiteindelijke mortaliteit was significant lager in de combinatiegroep (47% (15/32) vs. 24% (8/34), $p=0.047$).

In een dubbelblinde prospectieve studie werd c-AmB (0.7 mg/kg/d) monotherapie vergeleken met c-AmB (0.7 mg/kg/d) en 5-FC (100mg/kg/d) als initiële behandeling (2 weken) voor cryptokokkenmeningitis bij 381 AIDS-patiënten [291]. Na 2 weken therapie was de liquor gesteriliseerd in 51% (91/179, c-AmB monotherapie) vs. 60% (122/202, combinatietherapie; $p=0.06$). Bij een goede respons werd deze behandeling na nieuwe randomisatie gevolgd door orale consolidatietherapie met fluconazol (oplaaddosis 800mg, nadien 400mg/d) of itraconazol capsules (600mg/d gedurende 3 dgn, nadien 400mg/d, 8 weken). Na 8 weken consolidatietherapie was de liquor steriel in 72% (109/151, fluconazol) vs. 60% (93/155, itraconazol, $p=0.024$). Na 10 weken was de gecombineerde mycologische en klinische respons 42% vs. 47%. Multivariate analyse toonde dat sterilisatie van de liquor binnen 2 weken significant geassocieerd was met combinatietherapie (OR 1.92, $p=0.01$), en binnen 10 weken geassocieerd was met fluconazol consolidatietherapie (OR 1.78, $p=0.02$) [291].

In een open gerandomiseerde studie werd L-AmB (4mg/kg/d) vergeleken met c-AmB (0.7 mg/kg/d) voor de behandeling van een primaire cryptokokkenmeningitis bij 28 AIDS-patiënten [292], in beide armen na 3 weken gevolgd door fluconazol (400mg/d) gedurende 7 weken. De klinische respons na 3 weken behandeling was 12/15 (80%) voor L-AmB vs. 11/13 (85% $p=1.0$) voor c-AmB, na 10 weken 87% vs. 83%. De liquor was gesteriliseerd binnen 14 dagen bij 10/15 (L-AmB) vs. 1/9 patiënten (c-AmB; $p=0.01$). Nefrotoxiciteit kwam vaker voor in de c-AmB arm ($p=0.003$). *Opmerking:* de liquorsterilisatie na 2 weken in de c-AmB groep is in deze studie zeer laag (11%), in vergelijking met andere studies [291, 293].

In een open, dosisvergelijkende studie met onvoldoende statistisch onderscheidend vermogen werd geen verschil in respons aangetoond tussen ABLC (1.2 vs. 2.5 vs. 5.0 mg/kg/d) en c-AmB (0.7 mg/kg/d) bij 55 AIDS-patiënten met cryptokokkenmeningitis [294].

In een gerandomiseerde studie bij 64 AIDS-patiënten met een eerste episode van cryptokokkenmeningitis werden 4 behandelingsstrategieën vergeleken: c-AmB (0.7mg/kg/d), c-AmB/5-FC (100mg/kg/d), c-AmB/fluconazol (400mg/d) of c-AmB/5-FC/fluconazol, alle gedurende 2 weken [295]. Na 2 weken volgde consolidatietherapie met fluconazol 400 mg/d gedurende 8 weken. Patiënten waren ernstig immuungecompromitteerd met een mediaan CD4-getal van 9 cellen/ μ l (range, 6-32). Combinatietherapie van c-AmB met 5-FC was het meest effectief in het steriliseren van de liquor in vergelijking met monotherapie c-AmB ($p<0.001$), c-AmB/fluconazol ($p=0.02$) en c-AmB/5-FC/fluconazol ($p=0.02$). Er was

geen significant verschil in mortaliteit tussen de 4 armen. Vroege mortaliteit was geassocieerd met cerebrale dysfunctie en een hoog aantal cryptokokkenkolonies in de liquor bij presentatie.

In een gerandomiseerde studie werd fluconazol (oplaaddosis 400mg po, nadien 200mg/d po) vergeleken met c-AmB (minimaal 0.3 mg/kg/d) bij 194 patiënten met AIDS-geassocieerde cryptokokkenmeningitis [296]. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen fluconazol en c-AmB. Na 10 weken was de liquor gesteriliseerd in 34% (44/131; fluconazol) vs. 40% (25/63; c-AmB; $p=0.4$). De mediane tijd tot negatieve liquorkweken was 64 (fluconazol) vs. 42 dagen (c-AmB, $p=0.25$). Fluconazol was significant minder toxisch dan c-AmB (27% vs. 64%, $p<0.001$) doch het was zelden noodzakelijk de behandeling te staken (2% vs. 8%, n.s.). De mortaliteit na 2 weken behandeling was (niet-significant) hoger in de fluconazolgroep (15% vs. 8%, $p=0.25$), doch de mortaliteit na 10 weken was niet verschillend (18% vs. 14%; $p=0.48$).

In een kleine open studie bij 20 AIDS-patiënten met cryptokokkenmeningitis werd fluconazol (oplaaddosis 800mg, nadien 400mg/d po) vergeleken met combinatietherapie c-AmB (0.7 mg/kg/d gedurende 7 dagen, nadien 3 x per week) en 5-FC (150 mg/kg/d) in een 2:1 ratio [293]. Na 10 weken faalde 57% (8/14) met fluconazol vs. 0% (0/6) met c-AmB/5-FC (verschil 57%, 95%CI 29-82%, $p=0.04$). De duur tot liquor-sterilisatie was gemiddeld 40.6 ± 5.4 dagen voor fluconazol vs. 15.6 ± 6.6 dagen voor c-AmB/5-FC ($p=0.02$). De studie is voortijdig afgebroken daar alle falende patiënten gerandomiseerd bleken voor fluconazol.

Itraconazol (2 dd 200mg capsules) leidde in een gerandomiseerde studie minder vaak tot een complete respons vergeleken met c-AmB (0.3 mg/kg/d iv) en 5-FC (150 mg/kg/d po): 5/12 (42%, itraconazol) vs. 10/10 (100%, c-AmB/5FC; $p<0.01$) [297]. Alle (6/6) patiënten behandeld met itraconazol die slechts een partiële respons hadden, kregen recidiefsymptomen met positieve kweken in de periode na 6 weken behandeling.

Combinatietherapie van fluconazol (200mg/d p.o., oplaaddosis 400mg, 2 maanden) met 5FC (150 mg/kg/d p.o., 2 weken) was niet effectiever dan fluconazol monotherapie (200mg/d p.o., oplaaddosis 400mg): de respons na 2 maanden was 14/30 (47%, combinatietherapie) vs. 9/28 (32%, fluconazol; $p=0.26$). De sterfte tijdens de eerste 2 weken van behandeling was 13% (combinatie) vs. 36% (fluconazol, $p=0.05$) [298].

In een open gerandomiseerde prospectieve studie werd de duur van combinatietherapie met c-AmB/5-FC onderzocht bij 194 patiënten met cryptokokkenmeningitis [299]. Alle patiënten werden gedurende 4 weken behandeld met c-AmB 0.3 mg/kg/d en flucytosine 150 mg/kg/d. Na 4 weken inductietherapie werden 91 non-high risk, stabiele en goed responderende patiënten gerandomiseerd tussen staken ($n=45$) en voortzetten van de therapie tot een totaal van 6 weken ($n=46$). De behandeling was succesvol in 76% (34/45, 4-weken) vs. 85% (39/46, 6-weken, n.s.). Relaps cryptokokkenmeningitis trad op in 24% (11/45) vs. 16% (7/46, $p=n.s.$). Er was geen verschil in toxiciteit tussen beide groepen.

Retrospectieve vergelijkende studies

In een retrospectieve beschrijvende analyse van 106 AIDS-patiënten met cryptokokkose werd combinatietherapie c-AmB (ca. 0.5 mg/kg/d) en 5-FC (75-100 mg/kg/d) vergeleken met monotherapie c-AmB (ca. 0.5 mg/kg/d). Onder de 89 patiënten met een cryptokokkenmeningitis was de mediane overleving 186 dagen (combinatie) vs. 144 dagen (monotherapie, $p=0.21$) [300].

In een retrospectieve analyse werd c-AmB ($n=43$) vergeleken met fluconazol ($n=40$) voor de behandeling van cryptokokkose bij HIV-negatieve patiënten [301]. Bij patiënten met meningitis was de respons 74% (26/35) voor c-AmB vs. 68% (17/25, $p=0.59$) voor fluconazol. Aangezien de doseringen varieerden kan geen uitspraak gedaan worden over verschil in effectiviteit. Een andere retrospectieve studie onder 44 HIV-negatieve patiënten met cryptokokkose behandeld met fluconazol (200-400 mg/d) [302]. Onder 19 patiënten met een cryptokokkenmeningitis was de behandeling succesvol in 58% (11/19).

Immunotherapie

Er zijn aanwijzingen dat de endogene interferon- γ (IFN- γ)-productie geassocieerd is met de mate van klaring van cryptokokken uit de liquor [303, 304]. Immunotherapie met recombinant IFN- γ is daarom onderzocht in een dubbelblinde placebogecontroleerde studie naar toevoeging van rIFN- γ (100 μ g vs. 200 μ g vs. placebo; 3x per week, gedurende 10 weken) bij 70 AIDS-patiënten met cryptokokkenmeningitis behandeld met standaardtherapie (c-AmB 0.7 mg/kg/d + 5-FC 4 dd 25 mg/kg/d) [305]. Na 2 weken waren de liquorkweken gesteriliseerd bij 13% (placebo) vs. 36% (rIFN- γ 1b, 100 μ g, $p=0.072$) en 32% (rIFN- γ 1b, 200 μ g, $p=0.14$). Er waren geen significante verschillen in klinische uitkomst.

Intraventriculaire therapie

Een zeer kleine retrospectieve serie vergeleek intraventriculaire toediening van c-AmB toegevoegd aan systemische antifungale therapie (c-AmB, 1mg/kg/d met 5-FC, 100mg/kg/d) met alleen systemische therapie bij 13 patiënten met cryptokokkenmeningitis [306]. Sterilisatie van de liquor werd bereikt in 6/6 (combinatie) vs. 3/7 patiënten. De mortaliteit tijdens therapie was 1/6 vs. 6/7 ($p=0.025$). De twee groepen waren niet goed vergelijkbaar; de patiënten met combinatietherapie waren jonger en hadden langduriger symptomen.

Intracerebrale drukverhoging bij cryptokokkenmeningitis

Verhoogde intracerebrale druk bij patiënten met cryptokokkenmeningitis is geassocieerd met een slechtere prognose [307]. In de studie door Van der Horst [291] was de hoogte van de openingsdruk geassocieerd met hoofdpijn, gehoorsverlies, meningisme, veranderd bewustzijn en de titer van cryptokokkenantigen in de liquor [308]. De mortaliteit bij patiënten met een openingsdruk $>250\text{ mm H}_2\text{O}$ was 33% (39/119) vs. 21% (21/102, druk $<250\text{ mm H}_2\text{O}$; $p=0.04$), klinisch falen na 2 weken was 20% vs. 2% ($p<0.001$), en mycologische respons na 2 weken 45% vs. 67% ($p=0.002$) [308]. Het verlagen van de druk door herhaalde liquordrainage verbeterde de prognose.

Het gebruik van steroïden bij patiënten met hoge openingsdrukken ($>350\text{ mm H}_2\text{O}$) was juist geassocieerd met een slechtere uitkomst (mortaliteit 4/13, 31%, steroïden) vs. 1/39 (3%, zonder steroïden; $p=0.003$) [308]. Een dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht acetazolamide (4 dd 250mg) voor de behandeling van verhoogde intracerebrale druk ($\geq 200\text{ mm H}_2\text{O}$) bij 22 patiënten met een cryptokokkenmeningitis [309]. De studie moest voortijdig worden afgebroken omdat in de behandelingsarm teveel ernstige bijwerkingen optraden.

Niet-vergelijkende studies

Monotherapie met c-AmB (0.7 mg/kg/d, tenminste 2 weken) gevolgd door onderhoudstherapie met een azol werd beschreven bij 106 AIDS-patiënten met cryptokokkenmeningitis [310]. Van de patiënten had slechts 38% negatieve liquorkweken na 2 weken therapie, en 56% na 4 weken. In een open prospectieve studie met L-AmB (3.0 mg/kg/d, minimaal 6 weken) was bij 19 AIDS-patiënten met een cryptokokkenmeningitis de respons 74% (14/19) en de mortaliteit 16% (3/19) [311]. In een retrospectieve analyse onder 78 patiënten met een cryptokokkenmeningitis behandeld met ABLC was de respons 65% (51/78) [312].

In een open studie met fluconazol in hoge dosering (800-1000mg/d) onder 14 AIDS-patiënten met cryptokokkenmeningitis was de respons na 10 weken behandeling 55% (6/11), aan het einde van therapie 73% (8/11) [313]. De tijd tot negatief worden van de liquorkweken leek afhankelijk van de MIC voor fluconazol (MIC 4 $\mu\text{g/ml}$: 56 dgn, MIC $<4\text{ }\mu\text{g/ml}$: 16 dgn).

Een open niet-vergelijkende studie onderzocht de combinatie van fluconazol (400mg/d po) met 5-FC (150 mg/kg/d) bij 32 AIDS-patiënten met cryptokokkenmeningitis [314]. De respons na 10 weken therapie was 63%. Itraconazol (2 dd 200mg po) werd onderzocht bij 20 immuungecompromitteerde patiënten met een cryptokokkenmeningitis, met een respons van 65% (13/20) [315].

Conclusies vraag 6.1. Behandeling van cryptokokkenmeningitis

Conclusie 1	Combinatietherapie van c-AmB met 5FC leidt tot snellere sterilisatie van de liquor en betere overleving dan monotherapie met een lage dosering c-AmB (0.3 mg/kg/d).
Niveau 1	Bennett, 1979 [290](A2); van der Horst, 1997 [291](A2)
Conclusie 2	Er is geen verschil in klinische uitkomst tussen monotherapie met c-AmB (0.7mg/kg/d) en combinatietherapie van c-AmB en 5-FC voor de initiële behandeling van cryptokokkenmeningitis
Niveau 3	van der Horst, 1997 [291](A2)
Conclusie 3	Het is niet aangetoond dat L-AmB en ABLC equivalent zijn aan c-AmB voor de behandeling van cryptokokkenmeningitis. Wel steriliseert L-AmB de liquor sneller dan c-AmB bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis.
Niveau 2	Sharkey, 1996 [294](B); Leenders, 1997 [292](B); Coker, 1993 [311](C); Baddour, 2005 [312](C)
Conclusie 4	Fluconazol is even effectief als amfotericine B monotherapie in de behandeling van cryptokokkenmeningitis. Wel was fluconazol geassocieerd met een trend tot hogere mortaliteit tijdens de eerste 2 weken van de behandeling.
Niveau 3	Saag, 1992 [296](A2)

Conclusie 5 Niveau 2	Combinatietherapie van c-AmB met 5-FC is effectiever dan fluconazol of itraconazol monotherapie voor de behandeling van cryptokokkenmeningitis. Larsen, 1990 [293](B); de Gans, 1992 [297](B); Denning, 1989 [315](C)
Conclusie 6 Niveau 3	Combinatietherapie met c-AmB/5-FC steriliseert bij cryptokokkenmeningitis de liquor sneller dan c-AmB alleen, de combinatie c-AmB/fluconazol, of de combinatie c-AmB/fluconazol/5-FC. Brouwer, 2004 [295](A2)
Conclusie 7 Niveau 3	Initiële combinatietherapie met fluconazol/5FC is effectiever dan monotherapie met fluconazol voor de behandeling van cryptokokkenmeningitis. Mayanja-Kizza, 1998 [298](A2)
Conclusie 8 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat een hoge dosis fluconazol (800mg/d) de liquor sneller steriliseert dan 400mg/d. Menichetti, 1996 [313](C)
Conclusie 9 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat consolidatietherapie met fluconazol effectiever is dan itraconazol bij de behandeling van AIDS-geassocieerde cryptokokkenmeningitis. van der Horst, 1997 [291](A2)
Conclusie 10 Niveau 3	Het is niet aangetoond dat de combinatie van c-AmB en rIFN- γ effectiever is dan conventionele behandeling van cryptokokkenmeningitis. Wel leidt toevoeging van rIFN- γ tot snellere sterilisatie van de liquor. Pappas, 2004 [305](A2)
Conclusie 11 Niveau 3	Het nut van additionele intraventriculaire toediening van c-AmB bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis is niet aangetoond. Polsky, 1986 [306](C)
Conclusie 12 Niveau 3	Verhoogde hersendruk is geassocieerd met slechtere prognose van cryptokokkenmeningitis. steroïden of acetazolamide verbeteren de prognose niet, het verlagen van de druk door liquordrainage wel. Graybill, 2000 [308](A2); Newton, 2002 [309](C)

Overige overwegingen

De oudere studies naar de behandeling van cryptokokkose en cryptokokkenmeningitis door Bennett [290], Chuck [300], Dismukes [299], Saag [296] en De Gans [297] werden verricht met een zeer lage dosering c-AmB (0.3-0.4 mg/kg/d). Daardoor zijn de resultaten van deze studies moeilijk te extrapoleren naar de huidige praktijk. In latere studies [291, 293] werden hogere doseringen c-AmB gebruikt (0.7 mg/kg/d) met een beter resultaat. De kleine studie door Larsen et al., verricht onder slechts 20 AIDS-patiënten, suggereerde dat de combinatie c-AmB/5-FC effectiever is dan fluconazol bij de initiële behandeling van cryptokokkenmeningitis. Dit is in overeenstemming met de bevinding dat de combinatie c-AmB/5FC tot snellere liquorsterilisatie leidt [295]. De studie van Saag et al. [296], die tussen monotherapie met c-AmB en fluconazol geen significante verschillen toonde, heeft door een (niet-significant) verschil in mortaliteit in de eerste 2 weken van de behandeling (15% vs. 8%) geleid tot een voorkeur voor c-AmB als basis voor de initiële behandeling van cryptokokkenmeningitis. De commissie acht op grond van de studie door Larsen et al. [293] dat de combinatie van c-AmB/5-FC in het algemeen de voorkeur verdient boven fluconazol bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis.

Er zijn geen studies naar de behandeling van cryptokokkenmeningitis verricht onder kinderen. Bij het ontbreken van deze gegevens is de commissie van mening de behandeling van cryptokokkenmeningitis bij kinderen te baseren op die van volwassenen.

Aanbeveling 1	Het wordt aanbevolen cryptokokkenmeningitis te behandelen met combinatietherapie c-AmB (0.7 mg/kg/d) en 5-FC (100 mg/kg/d) gedurende minimaal 2 weken. Daarna kan de behandeling bij stabiele en goed responderende patiënten worden voortgezet met fluconazol (oplaaddosis 800mg, nadien 400 mg/d; bij kinderen oplaaddosis 12 mg/kg, nadien 6 mg/kg/d), tot in totaal ten minste 10 weken behandeling.
----------------------	--

6.2. Wat is de optimale behandeling van de overige lokalisaties van cryptokokkeninfectie?

Extrameningeale cryptokokkeninfecties komen voornamelijk voor bij niet met HIV geïnfecteerde patiënten [316, 317]. In een retrospectieve analyse werd c-AmB (n=43) vergeleken met fluconazol (n=40) voor de behandeling van cryptokokkose bij HIV-negatieve patiënten [301]. Bij patiënten met extrameningeale cryptokokkose was de respons 75% (6/8, c-AmB) vs. 93% (14/15, fluconazol; p=0.21). Aangezien de dosering van de antifungale therapie per patiënt per dag niet eenduidig was, kan er geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van beide middelen.

In een retrospectieve beschrijvende studie onder 106 AIDS-patiënten met cryptokokkose behandeld met c-AmB of c-AmB/5-FC hadden 14 patiënten een extrameningeale infectie; de mediane overleving was 187 dagen en in 20% trad een relaps op [300]. Andere beschrijvende studies rapporteerden resultaten onder patiënten met een extrameningeale cryptokokkose behandeld met ABLC (respons 16/23, 70%) [312], fluconazol (respons 11/14, 79%) [318] of itraconazol (respons 9/9; 100%, met relaps na staken van therapie in 2/9) [315].

In een cohortstudie werden 83 transplantatiepatiënten met cryptokokkose prospectief vervolgd [319]. De keuze van therapie betrof LFAB (39/83, 47%), c-AmB (17), fluconazol (24) of itraconazol (3). Daarnaast kregen 31/84 (37%) patiënten 5-FC, voornamelijk in combinatie met AmB. Amfotericine B werd vaker toegepast bij patiënten met een bewezen CZS lokalisatie, een gedissemineerde cryptokokkose, of cryptokokkemie. Fluconazol werd vaker gebruikt bij patiënten met pulmonale infecties. Er was geen verschil in 6-maanden-mortaliteit bij patiënten met extrameningeale cryptokokkose behandeld met AmB (2/18, 11%) vs. fluconazol (2/21, 10%) [319]. Vrijwel alle patiënten kregen vervolgens onderhoudstherapie met fluconazol (51/54, 94%). Slechts bij 1 patiënt trad een relaps op.

Kinderen

De incidentie van cryptokokkose bij HIV-geïnfecteerde kinderen werd beschreven in een retrospectieve studie [320]. Gedurende 8 jaar werden 473 patiënten prospectief vervolgd, van wie er 4 een cryptokokkose ontwikkelden (0.85%); een jaarlijkse incidentie van 0.1%. Alle 4 patiënten hadden een laag CD4-getal (mediaan 15 cellen/ μ l, range 6-66) ondanks antiretrovirale therapie.

Conclusie vraag 6.2. Behandeling van extrameningeale cryptokokkose

Conclusie 13	De schaarse gegevens suggereren dat er geen significant verschil in uitkomst is tussen c-AmB, c-AmB/5FC, ABLC en fluconazol voor de behandeling van extrameningeale cryptokokkose. Anderzijds is het ook niet aangetoond dat c-AmB en fluconazol equivalent zijn voor de behandeling van extrameningeale cryptokokkose.
Niveau 3	Aberg, 1999 [317](B); Chuck, 1989 [300](C); Baddour, 2005 [312](C); Meyohas, 1996 [318](C); Singh, 2005 [319](C); Dromer, 1996 [301](B).

Overige overwegingen

Er zijn geen goede studies verricht onder patiënten met extrameningeale cryptokokkose. De spaarzame gegevens die zijn verkregen uit prospectieve studies betreffen meestal HIV-positieve patiënten. Bij HIV-negatieve patiënten maakt extrameningeale cryptokokkose een veel groter deel uit van alle cryptokokkeninfecties. Bij patiënten met extrameningeale cryptokokkose is het belangrijk cryptokokkenmeningitis en cryptokokkemie uit te sluiten door middel van een liquorpunctie en bloedkweken [321]. Bij het ontbreken van gerichte studies baseert de commissie de aanbevelingen op de studies bij cryptokokkenmeningitis. De duur van antifungale therapie bij niet-meningeale cryptokokkose is niet onderzocht, maar langdurige behandeling wordt verondersteld noodzakelijk te zijn.

Aanbeveling 2	Bij patiënten met extrameningeale cryptokokkose dient een cryptokokkenmeningitis altijd middels liquorpunctie te worden uitgesloten.
Aanbeveling 3	De behandeling van extrameningeale cryptokokkose is afhankelijk van de ernst van ziekte. Bij ernstige ziekte wordt initiële therapie met c-AmB/5FC aanbevolen. Voor patiënten met milde symptomen kan fluconazol (400mg/d, bij kinderen 6 mg/kg/d) worden voorgeschreven.

6.3. Wat is de meest effectieve antifungale profylaxe ter voorkoming van cryptokokkose?

6.3.a. Primaire Profylaxe

Vergelijkende studies

In een Cochrane-analyse naar de primaire profylaxe van cryptokokkose bij volwassenen met HIV werden 5 studies geïncludeerd [322]. In 2 studies werd fluconazol gebruikt, in de 3 andere itraconazol. Preventie van cryptokokkose was in slechts één studie het primaire doel, in de overige studies was het doel preventie van histoplasmose of van alle invasieve schimmelinfecties. Daarnaast waren er nog andere verschillen tussen de studies, zoals de grens van CD4 getal (<100 tot <300), het gebruik van HAART, en de duur van follow-up. Zowel fluconazol en itraconazol werden effectief bevonden in de primaire profylaxe van cryptokokkose bij patiënten in een gevorderd stadium van HIV (relatief risico t.o.v. placebo 0.21; 95%CI 0.09-0.46). Er werd echter geen effect op mortaliteit aangetoond in deze meta-analyse [322].

In een placebogecontroleerde studie werd itraconazol (capsules 200mg/d) als primaire preventie van invasieve schimmelinfecties onderzocht bij 129 HIV-patiënten met een CD4 < 200 cellen/μl [323]. Bij interim-analyse werd de studie voortijdig gestaakt wegens een significant verschil tussen de 2 armen. Invasieve schimmelinfecties werden aangetoond in 1/63 (1.6%, itraconazol) vs. 11/66 (17%, placebo, p=0.003). De incidentie van cryptokokkose was 0/63 vs. 7/66 (p<0.001). Er was geen verschil in mortaliteit.

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd itraconazol (capsules 200mg/d) onderzocht bij 295 HIV-patiënten met een CD4 <150 cellen /μl (zonder HAART) als profylaxe voor schimmelinfecties [324]. Cryptokokkose werd aangetoond bij 1 (0.7%, itraconazol) vs. 8 (5.5%, placebo; p<0.001) patiënten. Er was geen significant verschil in mortaliteit (32, itraconazol vs. 21, placebo, p= 0.11).

Een dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht fluconazolprofylaxe (400mg/week) bij 90 HIV-patiënten met een CD4 <100 cellen/μl [325]. Cryptokokkose trad op in 3/44 (6.8%, fluconazol) vs. 7/46 (15.2%, placebo; p=0.32), er was een verschil in mortaliteit ten gunste van fluconazol (2 vs. 9, p=0.029).

In een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde studie (CCTG-trial) werd fluconazol 200 mg per dag vergeleken met fluconazol 1x per week 400mg bij 636 HIV-patiënten met <100 CD4-cellen/μl [326]. Er was geen verschil in incidentie van cryptokokkose (2/318, 0.6%, 200mg/d) vs. 5/318 (1.6%, 400mg/wk; 95%CI van het verschil, -0.7%–2.6%, p=0.25).

Een open prospectieve gerandomiseerde studie (ACTG-trial) vergeleek fluconazol (200mg/d) met clotrimazol (5 dd 10mg; in Nederland niet geregistreerd) bij 428 HIV-patiënten [327]. Cryptokokkose trad op bij 2/217 (0.9%, fluconazol) vs. 15/211 (7.1%, clotrimazol, p=0.004). Het geschatte cumulatieve 2 jaarsrisico op cryptokokkose bij patiënten met een CD4-getal van ≤50 was 1.6% (fluconazol) vs. 9.9% (clotrimazol; p=0.02).

Een retrospectieve analyse vergeleek fluconazolprofylaxe (100mg/d) bij 329 HIV-patiënten met CD4 <68 cellen/μl met een historische controlegroep (n=337) zonder profylaxe [328]. Eén patiënt (fluconazol, 0.7 /100 patiëntjaren) vs. 16 patiënten (placebo, 10.2/100 patiëntjaren) ontwikkelden cryptokokkose.

Niet-vergelijkende studies

In een open niet-gerandomiseerde studie werd fluconazol (200 mg, 3 keer per week) als primaire profylaxe bij 218 HIV-patiënten met CD4 ≤ 100 cellen/μl (zonder HAART) voorgeschreven [329]. Cryptokokken-meningitis ontstond bij 1/218 (0.4%) patiënten met een mediane follow-up van 12.1 maanden (0.5-30 maanden).

Conclusies vraag 6.3.a. Primaire antifungale profylaxe van cryptokokkose

Conclusie 14	Zowel fluconazol (200mg/d) als itraconazol (capsules 200 mg/d) zijn effectief in de preventie van cryptokokkose bij HIV-positieve patiënten.
Niveau 1	Chang, 2005 [322](A1); Chariyalertsak, 2002 [323](A2); McKinsey, 1999 [324](A2); Nightingale, 1992 [328]
Conclusie 15	Er is geen verschil in effectiviteit aangetoond tussen fluconazol dagelijks 200mg of wekelijks 400mg ter preventie van cryptokokkose.
Niveau 3	Havir, 1998 [326](A2)
Conclusie 16	Fluconazol (200mg/d) is effectiever dan clotrimazol (5 dd 10mg) als profylaxe voor cryptokokkose.
Niveau 3	Powderly, 1995 [327](A2).

Secundaire profylaxe

Een dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht secundaire fluconazolprofylaxe bij 61 AIDS-patiënten die een cryptokokkenmeningitis hadden doorgemaakt [330]. Bij interim-analyse was het aantal relapsen 3% (1/34, fluconazol) vs. 37% (10/27, placebo; 95%CI 15-53, $p < 0.001$). Na deze interim-analyse werd de studie afgebroken.

Fluconazol (200 mg/d po) werd in een open gerandomiseerde studie vergeleken met c-AmB (1 mg/kg/wk iv) voor de preventie van relapse cryptokokkenmeningitis bij 189 evalueerbare AIDS-patiënten [331]. Het aantal patiënten met een relaps van cryptokokkose bij de laatste controle (mediaan 286 dagen) was 2/111 (fluconazol) vs. 14/78 (c-AmB; $p < 0.001$).

Een dubbelblinde gerandomiseerde studie vergeleek fluconazol (200mg/d) met itraconazol (200mg/d) als secundaire profylaxe bij patiënten met AIDS [332]. Het aantal patiënten met een relaps van cryptokokkenmeningitis was 4% (2/51; fluconazol) vs. 23% (13/57; itraconazol; verschil 19%, 95%CI 8-29%). Vanwege dit significante verschil is de studie bij interim-analyse gestaakt.

Staken van secundaire profylaxe tijdens HAART

Een prospectieve gerandomiseerde trial onderzocht het staken van secundaire cryptokokkenprofyaxe (fluconazol 200mg/d) bij 60 patiënten met een CD4-getal van $>100/\mu\text{l}$ en een gedurende 3 maanden ondetecteerbaar HIV-RNA bij gebruik van HAART [333]. Patiënten werden gerandomiseerd naar het continueren of staken van antifungale profylaxe. Na 48 weken was er geen recidief cryptokokkenmeningitis in beide groepen.

Drie kleine prospectieve beschrijvende analyses hebben elk 6 AIDS-patiënten vervolgd die tijdens HAART en >100 CD4-cellen/ μl , de secundaire profylaxe staakten. Bij geen van hen werd tijdens follow-up van 12-24 maanden een recidief aangetoond [334-336].

In een retrospectieve multicenterstudie onder 100 AIDS-patiënten trad na mediane observatie van 28.4 maanden (range 6.4-64.5) na staken van secundaire profylaxe bij 2 patiënten een recidief cryptokokkenmeningitis en bij 2 patiënten extrameningeale cryptokokkose (incidentie 1.53 / 100 patiënt-jaren (95%CI 0.42-3.92) [337].

Conclusies vraag 6.3.b. Secundaire profylaxe van cryptokokkose

Conclusie 17	Fluconazol (200 mg/d) is effectief in het voorkomen van een relaps van cryptokokkose bij AIDS-patiënten.
Niveau	Bozzette, 1991 [330](A2); Powderly, 1992 [331](A2); Saag, 1999 [332](A2)
Conclusie 18	Fluconazol (200 mg/d) is effectiever dan c-AmB (1mg/kg/week) ter preventie van relaps cryptokokkose.
Niveau 3	Powderly, 1992 [331](A2)
Conclusie 19	Fluconazol is effectiever dan itraconazol voor de preventie van relapse cryptokokkenmeningitis.
Niveau 3	Saag, 1999 [332](A2)
Conclusie 20	Het lijkt veilig secundaire antifungale profylaxe te staken bij patiënten met een behandelde cryptokokkenmeningitis die een goede immunologische (CD4 > 100 cellen/ μl) en virologische respons (HIV-load < 50 copies/ml, minimaal 3 maanden) op HAART hebben.
Niveau 3	Vibhagool, 2003 [333](A2); Aberg, 2002 [334](C); Martinez, 2000 [335](C); Rollot, 2001 [336](C); Mussini, 2004 [337](C).

Overige overwegingen

De incidentie van cryptokokkose bij HIV-positieve patiënten in Nederland is relatief laag. Ofschoon veel patiënten met <200 CD4-cellen/ μl reeds fluconazol gebruiken in verband met mucosale candidiasis, wordt primaire profylaxe van cryptokokkose bij deze patiënten in Nederland niet routinematig toegepast [338], ondanks de gunstige resultaten van gerandomiseerde studies hiernaar.

Het staken van secundaire profylaxe na een doorgemaakte cryptokokkose is in verschillende studies onderzocht bij het bereiken van een CD4-getal $>100/\mu\text{l}$. In de praktijk wordt echter een grens van 200 CD4-cellen/ μl aangehouden voor het staken van de secundaire profylaxe, analoog aan de criteria voor het staken van profylaxe tegen *P. jiroveci*, *T. gondii*, en CMV [338].

Aanbeveling 4	Bij HIV-positieve patiënten met CD4-cellen <100 cellen/μl kan fluconazolprofylaxe (200mg/d) tegen primaire cryptokokkose overwogen worden.
Aanbeveling 5	Bij HIV-positieve patiënten met een doorgemaakte cryptokokkose wordt fluconazol onderhoudstherapie (200mg/d) aanbevolen.
Aanbeveling 6	Bij HIV-positieve patiënten met een goede immunologische respons op HAART (CD4 >200 cellen/μl, gedurende ≥3 maanden) kan overwogen worden de fluconazolprofylaxe te staken.

SWAB richtlijn behandeling van invasieve schimmelinfecties

Hoofdstuk 7

Zygomycose

Inleiding

Zygomycose, vroeger ook mucormycose genoemd, is een ernstige en vaak fatale infectie door schimmels die behoren tot de klasse van Zygomyceten. De meest voorkomende locaties van zygomycose zijn de sinussen en aangrenzende gebieden (rhino-cerebraal, sino-orbitaal en sinopulmonaal), de longen, de huid, en het cerebrum [339, 340]. Bij kinderen is gastro-intestinale zygomycose een regelmatig voorkomende lokalisatie [341].

De incidentie van invasieve zygomycose lijkt vooral bij hematologische patiënten de laatste jaren toe te nemen (van 0,09% tot 0,17%)[342, 343]. Sommige onderzoekers brengen de stijgende incidentie in verband met het toegenomen gebruik van voriconazol [344]. Het uitvoeren van prospectieve gerandomiseerde studies naar de behandeling van zygomycose is door de lage incidentie niet mogelijk. De gegevens over behandeling van zygomycose zijn derhalve gebaseerd op klinische ervaring en retrospectieve analyses.

Om tot een optimaal behandelingsadvies voor zygomycose te komen, is het noodzakelijk een antwoord te formuleren op de hieronder genoemde kernvraag.

7.1. Wat is de optimale behandeling van invasieve zygomycose?

De meeste ervaring in de behandeling van invasieve zygomycose bestaat met c-AmB [345]. De behandelingsresultaten hiermee zijn echter niet systematisch verzameld en gepubliceerd.

In een retrospectieve analyse van 64 patiënten met zygomycose behandeld met ABLC (ca. 5 mg/kg) had 52% een complete (13%) of partiële (39%) respons na mediaan 16 dagen therapie (range 5-180) [346, 347]. ABLC (5 mg/kg/d) werd onderzocht in een grote open-label, salvage studie onder 556 patiënten met een bewezen of waarschijnlijke (EORTC/MSG criteria) invasieve schimmelinfectie die refractair of intolerant waren voor de eerstelijns antifungale therapie en voldeden aan de criteria voor evaluatie (ten minste 4 dagen ABLC gehad en voldoende follow-up) [27]. De respons in de subgroep bij 24 patiënten met invasieve zygomycose was 71% (17/24), waarvan 38% (9/24) een complete respons. *Opmerking:* De respons in de subgroepen met salvagetherapie wegens toxiciteit dan wel wegens falen van eerdere therapie werd niet vermeld, en evenmin de resultaten van de volledige intent-to-treat (ITT) populatie.

In een retrospectieve serie van 6 niertransplantatiepatiënten met invasieve zygomycose behandeld met ABLC (> 5mg/kg/d) was de lethaliteit 50% (3/6). Deze patiënten overleden binnen 30 dagen na het stellen van de diagnose [348].

Herbrecht et al. beschreven 21 patiënten met zygomycose die behandeld werden met ABCD [349]. Primaire therapie met ABCD (ca. 5 mg/kg/d) werd gestart vanwege pre-existente nierinsufficiëntie. Salvagetherapie met ABCD werd gestart vanwege falen of ontwikkeling van nierinsufficiëntie onder c-AmB. Bij 13 patiënten werd de therapie gecombineerd met chirurgie. De respons (compleet of partieel) was 12/20 (60%). In combinatie met chirurgie was de respons 8/13 (62%), waarvan 7/13 (54%) complete respons. Zonder chirurgie trad slechts in 1/7 patiënten een complete respons op [349]. Een retrospectieve analyse van 16 patiënten met invasieve zygomycose behandeld met c-AmB of LFAB toonde een totale mortaliteit van 25% (4/16) [350].

Posaconazol (800mg/d) als salvagetherapie werd retrospectief onderzocht onder 91 patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve zygomycose [351]. Patiënten waren intolerant (n=10) voor of hadden infecties refractair (n=81) voor andere antifungale therapie. 77/91 (85%) was voorbehandeld met LFAB, 24/91 (26%) was behandeld met c-AmB. De respons na 12 weken was 60% (14% compleet, 46% partieel). Er was geen verschil in respons tussen patiënten behandeld met (39/64; 61%) of zonder chirurgisch debridement (16/26; 62%). De mortaliteit tijdens, of binnen 1 maand na staken posaconazol was 35/91 (38%) [351].

Een andere retrospectieve salvagestudie met posaconazol (800mg/d) onder 24 patiënten met invasieve zygomycose beschreef een respons van 79% (19/24) [352]. Er was geen verschil in respons tussen patiënten met refractaire infecties (79%) en intolerantie voor standaardtherapie 80% (4/5).

Kinderen

Wiley et al. beschreven 4 pediatrische patiënten behandeld met ABLC vanwege een invasieve zygomycose, met een respons van 2/4 (complete en partiële respons) [24].

Overige overwegingen

Het ontbreken van gerandomiseerde vergelijkende studies naar de behandeling van invasieve zygomycose maakt dat de keuze van therapie gebaseerd is op retrospectieve analyses en meningen van deskundigen. Aangenomen wordt dat de relatief slechte respons op c-AmB ten minste gedeeltelijk wordt veroorzaakt door de kleine hoeveelheid AmB die veilig toegediend kan worden. In het algemeen wordt daarom aangenomen dat een lipide formulering van amfotericine B in een dagdosering van tenminste 5 mg/kg de voorkeur verdient.

Met posaconazol is nog weinig ervaring; het is alleen onderzocht bij patiënten met refractaire infecties en lijkt daarbij een redelijke effectiviteit te hebben.

Gezien de slechte prognose van invasieve zygomycose ondanks antifungale en chirurgische behandeling wordt aangenomen dat het corrigeren van onderliggende risicofactoren (o.a. immuunsuppressie, ketoacidose) van groot belang is.

Conclusies vraag 7. Behandeling invasieve zygomycose

Conclusie 1 Niveau 3	Lipide formuleringen van amfotericine B zijn effectief voor de behandeling van invasieve zygomycose Larkin, 2003 [346](C); Perfect, 2005 [347](C); Forrest, 2007 [348](C); Herbrecht, 2001 [349](C); Sims, 2007 [350](C)
Conclusie 2 Niveau 3	Antifungale behandeling van invasieve zygomycose gecombineerd met chirurgische debridement heeft een betere respons dan antifungale therapie alleen. Herbrecht, 2001 [349](C)
Conclusie 3 Niveau 3	Posaconazol lijkt effectief als salvagetherapie van refractaire invasieve zygomycose van Burik, 2006 [351](C); Greenberg, 2006 [352](C)

Aanbeveling 1	Invasieve zygomycose dient behandeld te worden met een lipide formulering van amfotericine B in een dosering van tenminste 5 mg/kg/dag.
Aanbeveling 2	De antifungale behandeling van invasieve zygomycose dient zo mogelijk gecombineerd te worden met chirurgisch debridement en correctie van de onderliggende risicofactoren.
Aanbeveling 3	Voor salvagebehandeling van invasieve zygomycose bij falen van of intolerantie voor LFAB kan posaconazol worden overwogen.

Referenties

1. van't Wout JW, Novakova I, Verhagen CA, Fibbe WE, de Pauw BE, van der Meer JW. The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients: a randomised comparative study with amphotericin B. *J Infect* 1991;22(1):45-52.
2. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103(1):205-12.
3. Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1406-12.
4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
5. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):359-66.
6. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289-97.
7. Verweij PE, Donnelly JP, Kullberg BJ, Meis JF, De Pauw BE. Amphotericin B versus amphotericin B plus 5-flucytosine: poor results in the treatment of proven systemic mycoses in neutropenic patients. *Infection* 1994;22(2):81-5.
8. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
9. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):563-71.
10. Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, Denning DW, Lortholary O, Ribaud P, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1448-52.
11. Linden PK, Coley K, Fontes P, Fung JJ, Kusne S. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2003;37(1):17-25.
12. White MH, Anaissie EJ, Kusne S, Wingard JR, Hiemenz JW, Cantor A, et al. Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):635-42.
13. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006;81(3):320-6.
14. Kontoyiannis DP, Boktour M, Hanna H, Torres HA, Hachem R, Raad, II. Itraconazole added to a lipid formulation of amphotericin B does not improve outcome of primary treatment of invasive aspergillosis. *Cancer* 2005;103(11):2334-7.
15. Chandrasekar PH, Gatny CM. The effect of fluconazole prophylaxis on fungal colonization in neutropenic cancer patients. Bone Marrow Transplantation Team. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(2):309-18.
16. Ng TT, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med* 1995;155(10):1093-8.
17. Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez JA, Teppler H, et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006;106(2):466-73.
18. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98(2):292-9.
19. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(8):702-8.
20. Herbrecht R, Auvrignon A, Andres E, Guillemain R, Suc A, Eyer D, et al. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(2):77-82.

21. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):240-8.
22. Cesaro S, Strugo L, Alaggio R, Cecchetto G, Rigobello L, Pillon M, et al. Voriconazole for invasive aspergillosis in oncohematological patients: a single-center pediatric experience. *Support Care Cancer* 2003;11(11):722-7.
23. Cesaro S, Toffolutti T, Messina C, Calore E, Alaggio R, Cusinato R, et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol* 2004;73(1):50-5.
24. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):167-74.
25. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 6:S392-400.
26. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2-12.
27. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1383-96.
28. Anaissie EJ, Mattiuzzi GN, Miller CB, Noskin GA, Gurwith MJ, Mamelok RD, et al. Treatment of invasive fungal infections in renally impaired patients with amphotericin B colloidal dispersion. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):606-11.
29. Offner F, Krcmery V, Boogaerts M, Doyen C, Engelhard D, Ribaud P, et al. Liposomal nystatin in patients with invasive aspergillosis refractory to or intolerant of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4808-12.
30. Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol* 2003;109(3):111-8.
31. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1122-31.
32. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1563-71.
33. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C, Taylor AF, Sable CA. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005;50(3):196-205.
34. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994;86(4):754-60.
35. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* 1997;157(16):1857-62.
36. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39(6):797-802.
37. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003;97(4):1025-32.
38. Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr., Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):192-8.
39. Lass-Flörl C, Griffl K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol* 2005;131(2):201-7.
40. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* 2007;356(14):1481-3.
41. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(8):509-16.
42. Safdar A, Rodriguez G, Ohmagari N, Kontoyiannis DP, Rolston KV, Raad II, et al. The safety of interferon-gamma-1b therapy for invasive fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2005;103(4):731-9.
43. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:S4-61.

44. Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P, Bernet F, Schlapfer R, et al. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):885-90.
45. Robinson LA, Reed EC, Galbraith TA, Alonso A, Moulton AL, Fleming WH. Pulmonary resection for invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(6):1182-96; discussion 1196-7.
46. Singh N. Treatment of opportunistic mycoses: how long is long enough? *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):703-8.
47. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1098-103.
48. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastie JN, Chehata S, Castaigne S, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):943-8.
49. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;337(4):254-9.
50. Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH. Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1178-84.
51. Viollier AF, Peterson DE, De Jongh CA, Newman KA, Gray WC, Sutherland JC, et al. *Aspergillus* sinusitis in cancer patients. *Cancer* 1986;58(2):366-71.
52. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12(6):1147-201.
53. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):696-709.
54. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(2):99-109.
55. Jantunen E, Anttila VJ, Ruutu T. *Aspergillus* infections in allogeneic stem cell transplant recipients: have we made any progress? *Bone Marrow Transplant* 2002;30(12):925-9.
56. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(4):250-60.
57. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;106(8):2641-5.
58. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 3:S265-80.
59. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 2006;119(6):527 e17-24.
60. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet* 1996;347(9016):1640.
61. Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. *Thorax* 1983;38(8):572-8.
62. Gebitekin C, Sami Bayram A, Akin S. Complex pulmonary aspergilloma treated with single stage cavernostomy and myoplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):737-40.
63. Okubo K, Kobayashi M, Morikawa H, Hayatsu E, Ueno Y. Favorable acute and long-term outcomes after the resection of pulmonary aspergillomas. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(2):108-11.
64. Pratap H, Dewan RK, Singh L, Gill S, Vaddadi S. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: a series of 72 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2007;49(1):23-7.
65. Demir A, Gunluoglu MZ, Turna A, Kara HV, Dincer SI. Analysis of surgical treatment for pulmonary aspergilloma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006;14(5):407-11.
66. Uflacker R, Kaemmerer A, Neves C, Picon PD. Management of massive haemoptysis by bronchial artery embolization. *Radiology* 1983;146(3):627-34.
67. Giron J, Poey C, Fajadet P, Sans N, Fourcade D, Senac JP, et al. CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur J Radiol* 1998;28(3):235-42.
68. Rumbak M, Kohler G, Eastridge C, Winer-Muram H, Gavant M. Topical treatment of life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax* 1996;51(3):253-5.
69. Edwards JE, Jr., Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997;25(1):43-59.
70. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1172-7.
71. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992;14(4):875-83.

72. Kullberg BJ, Rex JH, Ruhnke M, Sobel J, Pappas P. Candidaemia secondary to intravascular catheter colonisation? - Authors' reply. *Lancet* 2006;367(9512):729.
73. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35(5):627-30.
74. Verduyn Lunel F, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Schultz C, Verbrugh HA, et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. *Neth J Med* 2006;64(7):236-42.
75. Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997;25(1):8-11.
76. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(12):909-12.
77. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream Candida isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3149-54.
78. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to Candida species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001;39(9):3254-9.
79. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331(20):1325-30.
80. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(5):337-45.
81. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23(5):964-72.
82. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic Candida infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24(6):426-32.
83. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1221-8.
84. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366(9495):1435-42.
85. Tuil O, Cohen Y. An open comparative multicenter study of intravenous (IV) itraconazole versus IV fluconazole in the treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Crit Care* 2003;7((suppl 2)):S63-64.
86. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
87. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356(24):2472-82.
88. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369(9572):1519-27.
89. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):883-93.
90. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, Uzun O, Pinczowski H, Kontoyiannis DP, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996;101(2):170-6.
91. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2429-35.
92. Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G, Gurwith M, Liang LJ. Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998;26(2):461-7.
93. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-71.

94. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391-402.
95. Reboli A, Rotstein C, Pappas P, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ, et al. Anidulafungin vs. Fluconazole for Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis (C/IC). In: Program and Abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005; Washington DC.: American Society for Microbiology; 2005. p. M-718.
96. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. *J Clin Microbiol* 2007;45(6):1735-45.
97. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for Candida species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* 2006;44(3):819-26.
98. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161-89.
99. Oude Lashof AM, Donnelly JP, Meis JF, van der Meer JW, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(1):43-8.
100. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33(12):1959-67.
101. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21(4):994-6.
102. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):591-9.
103. Parke DW, 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* 1982;89(7):789-96.
104. Brooks RG. Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1989;149(10):2226-8.
105. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE, Jr., et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994;101(7):1302-9.
106. Rodriguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(3):187-202.
107. Oude Lashof AML, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas P, Viscoli C, Schlamm HT, et al. A prospective study of the ocular manifestations of candidemia - Results from the Voriconazole Global Comparative Candidemia Study. In: 2nd Trends in Medical Mycology; 2005; Berlin; 2005.
108. Gathe JC, Jr., Harris RL, Garland B, Bradshaw MW, Williams TW, Jr. Candida osteomyelitis. Report of five cases and review of the literature. *Am J Med* 1987;82(5):927-37.
109. Bleeker-Rovers CP, Warris A, Drenth JP, Corstens FH, Oyen WJ, Kullberg BJ. Diagnosis of Candida lung abscesses by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(6):493-5.
110. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(11):959-63.
111. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):635-41.
112. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(11):651-5.
113. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(5):878-81.
114. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(10):654-61.
115. Kullberg BJ, Vandewoude K, Herbrecht R, Jacobs F, Aoun M, Kujath P. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study of filgrastim (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) in combination with fluconazole for treatment of invasive candidiasis and candidemia in nonneutropenic patients. In: Program

and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial

Agents and Chemotherapy.; 1998; San Diego: American Society for Microbiology; 1998. p. abstract J-100.

116. Pacht J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1404-13.
117. Arrieta AC, Telles Filho F, Berezin E, Freire A, Diekmann-Berndt H. A Randomized, Double-blind Trial Comparing Micafungin (MCFG) and Liposomal Amphotericin B (L-AMB) in Pediatric Patients with Invasive Candidiasis (IC). In: Program and Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 September 27-30, 2006; San Francisco, California: American Society for Microbiology; 2006. p. Abstract M-1308b.
118. Driessen M, Ellis JB, Muwazi F, De Villiers FP. The treatment of systemic candidiasis in neonates with oral fluconazole. *Ann Trop Paediatr* 1997;17(3):263-71.
119. Mondal RK, Singhi SC, Chakrabarti A, M J. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(6):561-5.
120. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(4):663-7.
121. Benjamin DK, Jr., Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117(1):84-92.
122. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000;28(4):223-6.
123. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(10):603-7.
124. Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, Filka J, Uher J, Kurak J, et al. Candida fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):1012-5.
125. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon C, de la Torre MV, Sancho H. Candida endophthalmitis in non-neutropenic critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(6):503-6.
126. Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(1):6-10.
127. O'Day DM, Foulds G, Williams TE, Robinson RD, Allen RH, Head WS. Ocular uptake of fluconazole following oral administration. *Arch Ophthalmol* 1990;108(7):1006-8.
128. Goldblum D, Fausch K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular penetration of caspofungin in a rabbit uveitis model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(6):825-33.
129. Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bordon J, Sopena B, de la Fuente J, Ocampo A, et al. Candida albicans endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1130-3.
130. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):14-8.
131. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):19-24.
132. Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1152-7.
133. Fan-Havard P, O'Donovan C, Smith SM, Oh J, Bamberger M, Eng RH. Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigation for treatment of candidal funguria. *Clin Infect Dis* 1995;21(4):960-5.
134. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993;17(4):662-6.
135. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Gisorio B, Alcini P, Di Lorenzo G. Fluconazole versus itraconazole for candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Candida Esophagitis. Gastroenterology* 1996;111(5):1169-77.
136. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients. A double-blind, multicenter placebo-controlled study. The Candida Esophagitis Multicenter Italian Study (CEMIS) Group. *Chest* 1996;110(6):1507-14.

137. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1447-54.
138. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1529-35.
139. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002;113(4):294-9.
140. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(6):842-9.
141. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997;176(1):227-32.
142. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):451-7.
143. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2021-4.
144. Alden SM, Frank E, Flancbaum L. Abdominal candidiasis in surgical patients. *Am Surg* 1989;55(1):45-9.
145. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;2(8677):1437-40.
146. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34(3):646-52.
147. Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres C, Gorban-Brennan N, Dunne D, Kliger AS, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996;28(1):86-91.
148. Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, Rupprecht H. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998;26(12):2010-5.
149. Van Roey J, Haxaire M, Kanya M, Lwanga I, Katabira E. Comparative efficacy of topical therapy with a slow-release mucoadhesive buccal tablet containing miconazole nitrate versus systemic therapy with ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):144-50.
150. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(3):288-93.
151. De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989;1(8641):746-8.
152. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1204-7.
153. Taillandier J, Esnault Y, Alemanni M. A comparison of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in older patients with oropharyngeal candidosis. Multicentre Study Group. *Age Ageing* 2000;29(2):117-23.
154. Murray PA, Koletar SL, Mallegol I, Wu J, Moskovitz BL. Itraconazole oral solution versus clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Ther* 1997;19(3):471-80.
155. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998;104(1):33-9.
156. Phillips P, De Beule K, Frechette G, Tchamouloff S, Vandercam B, Weitner L, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1368-73.
157. Oude Lashof AM, De Bock R, Herbrecht R, de Pauw BE, Krcmery V, Aoun M, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. *Eur J Cancer* 2004;40(9):1314-9.
158. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1179-86.

159. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, el-Sadr W, Goldman AI, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med* 1997;126(9):689-96.
160. Pagani JL, Chave JP, Casjka C, Glauser MP, Bille J. Efficacy, tolerability and development of resistance in HIV-positive patients treated with fluconazole for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(2):231-40.
161. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, et al. A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. *Am J Med* 1998;105(1):7-11.
162. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, Reboli AC, Fichtenbaum CJ, Hafner R, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1473-80.
163. Phillips P, Zemcov J, Mahmood W, Montaner JS, Craib K, Clarke AM. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *Aids* 1996;10(12):1369-76.
164. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. [Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis]. *Mycoses* 1996;39 Suppl 1:102-6.
165. Baily G. Weekly fluconazole for preventing mucosal candidiasis in HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;127(12):1131.
166. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):668-72.
167. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72(1):101-11.
168. Bow EJ. Invasive fungal infections in patients receiving intensive cytotoxic therapy for cancer. *Br J Haematol* 1998;101 Suppl 1:1-4.
169. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-718.
170. Winston DJ, Schiller GJ, Territo MC. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;341(15):1154-5.
171. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(10):729-37.
172. Subira M, Martino R, Gomez L, Marti JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies--a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol* 2004;72(5):342-7.
173. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27(2):296-302.
174. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1155-63.
175. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3):CD000969.
176. Schoffski P, Freund M, Wunder R, Petersen D, Kohne CH, Hecker H, et al. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomised study. *Bmj* 1998;317(7155):379-84.
177. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32A(5):814-20.
178. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998;105(6):478-83.
179. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108(4):282-9.
180. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic

- patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135(6):412-22.
181. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346(4):225-34.
 182. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, Graham ML, Morrison VA, Green M, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(3):242-6.
 183. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3223-8.
 184. Bretagne S, Marmorat-Khuong A, Kuentz M, Latge JP, Bart-Delabesse E, Cordonnier C. Serum Aspergillus galactomannan antigen testing by sandwich ELISA: practical use in neutropenic patients. *J Infect* 1997;35(1):7-15.
 185. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;190(3):641-9.
 186. Maertens JA, Klont R, Masson C, Theunissen K, Meersseman W, Lagrou K, et al. Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1329-36.
 187. Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, Ngai A, Ryan D, Layton M, et al. Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):e9-14.
 188. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1242-50.
 189. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT, et al. False-positive galactomannan platelia Aspergillus test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2004;38(6):913-6.
 190. Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E, Dhedin N, Rieux C, Cordonnier C. Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1407-12.
 191. Hebart H, Löffler J, Meisner C, Serey F, Schmidt D, Bohme A, et al. Early detection of aspergillus infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis* 2000;181(5):1713-9.
 192. Einsele H, Quabeck K, Müller KD, Hebart H, Rothenhofer I, Löffler J, et al. Prediction of invasive pulmonary aspergillosis from colonisation of lower respiratory tract before marrow transplantation. *Lancet* 1998;352(9138):1443.
 193. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):139-47.
 194. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-9.
 195. Weisser M, Rausch C, Droll A, Simcock M, Sendi P, Steffen I, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1143-9.
 196. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-9.
 197. Borst A, Leverstein-Van Hall MA, Verhoef J, Fluit AC. Detection of *Candida* spp. in blood cultures using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39(3):155-60.
 198. Fuller DD, Davis TE, Jr., Denys GA, York MK. Evaluation of BACTEC MYCO/F Lytic medium for recovery of mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. *J Clin Microbiol* 2001;39(8):2933-6.
 199. 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(9):3640-5.
 200. 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. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25-31.
 201. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.

202. Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(2):83-90.
203. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220(6):751-8.
204. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):177-86.
205. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730-7.
206. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to Candida species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 6:S389-93.
207. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, et al. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345(8941):17-20.
208. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):199-205.
209. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):654-9.
210. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *Bmj* 1997;314(7089):1238-44.
211. Gotzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD000026.
212. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94(12):3230-46.
213. Karthaus M, Doellmann T, Klimasch T, Elser C, Rosenthal C, Ganser A, et al. Intensive intravenous amphotericin B for prophylaxis of systemic fungal infections. Results of a prospective controlled pilot study in acute leukemia patients. *Chemotherapy* 2000;46(4):293-302.
214. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, Newland AC, Scarffe JH, Oppenheim BA, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(2):163-8.
215. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993;118(7):495-503.
216. Kern W, Behre G, Rudolf T, Kerkhoff A, Grote-Metke A, Eimermacher H, et al. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. *Cancer* 1998;83(2):291-301.
217. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):331-40.
218. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):250-5.
219. Vreugdenhil G, Van Dijke BJ, Donnelly JP, Novakova IR, Raemaekers JM, Hoogkamp-Korstanje MA, et al. Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double blind, placebo controlled study. *Leuk Lymphoma* 1993;11(5-6):353-8.
220. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, Silveira F, Solza C, Barreiros G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):300-5.
221. Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994;73(8):2099-106.

222. Timmers GJ, Zweegman S, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, Touw D, Huijgens PC. Amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil) vs fluconazole for the prevention of fungal infections in neutropenic patients: data of a prematurely stopped clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(8):879-84.
223. Young GA, Bosly A, Gibbs DL, Durrant S. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35(8):1208-13.
224. Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, Brammer KW, Ehninger G. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. Multicentre Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(6):973-84.
225. Mattiuzzi GN, Estey E, Raad I, Giles F, Cortes J, Shen Y, et al. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2003;97(2):450-6.
226. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio D, et al. Preventing Fungal Infection in Neutropenic Patients with Acute Leukemia: Fluconazole Compared with Oral Amphotericin B. *Ann Intern Med* 1994;120(11):913-918.
227. Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S, Lim J, Kontoyiannis D, Thomas D, et al. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer* 2004;100(3):581-9.
228. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000;89(7):1611-25.
229. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1887-93.
230. Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A, de Bock R, Fillet G, Peetermans M, et al. Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(1):97-103.
231. Oren I, Rowe JM, Sprecher H, Tamir A, Benyamini N, Akria L, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(2):127-34.
232. Huijgens PC, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, Prooy E, van Tinteren H, Ossenkoppele GJ, et al. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J Clin Pathol* 1999;52(5):376-80.
233. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999;105(4):901-11.
234. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, Wedding U, Bodenstern H, Wandt H, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):317-25.
235. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):143-7.
236. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4615-26.
237. Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56 Suppl 1:i23-i32.
238. Prentice AG, Glasmacher A, Djulbegovic B. In meta-analysis itraconazole is superior to fluconazole for prophylaxis of systemic fungal infection in the treatment of haematological malignancy. *Br J Haematol* 2006;132(5):656-8; author reply 658-9.
239. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
240. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, Fisher LD, Skerrett S, Dandliker PS, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991;164(4):731-40.
241. Tollemar J, Ringden O, Andersson S, Sundberg B, Ljungman P, Tyden G. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(6):577-82.

242. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326(13):845-51.
243. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171(6):1545-52.
244. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96(6):2055-61.
245. Koh LP, Kurup A, Goh YT, Fook-Chong SM, Tan PH. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002;71(4):260-7.
246. Wolff SN, Fay J, Stevens D, Herzig RH, Pohlman B, Bolwell B, et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(8):853-9.
247. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103(4):1527-33.
248. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138(9):705-13.
249. MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, Weisdorf DJ. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med* 2002;112(5):369-79.
250. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
251. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39(10):1407-16.
252. Calvo V, Borro JM, Morales P, Morcillo A, Vicente R, Tarrazona V, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest* 1999;115(5):1301-4.
253. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK, Jr., Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation* 2004;77(2):232-7.
254. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. *Transplantation* 1995;59(1):45-50.
255. Hellinger WC, Bonatti H, Yao JD, Alvarez S, Brumble LM, Keating MR, et al. Risk stratification and targeted antifungal prophylaxis for prevention of aspergillosis and other invasive mold infections after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(6):656-62.
256. Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David Colby W. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation* 2003;76(6):977-83.
257. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, del Palacio A, Turrion VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996;174(3):583-8.
258. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74(5):688-95.
259. Kung N, Fisher N, Gunson B, Hastings M, Mutimer D. Fluconazole prophylaxis for high-risk liver transplant recipients. *Lancet* 1995;345(8959):1234-5.
260. Biancofiore G, Bindi ML, Baldassarri R, Romanelli AM, Catalano G, Filipponi F, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: a randomized placebo-controlled study. *Transpl Int* 2002;15(7):341-7.
261. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(9):549-61.
262. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, Papalois BE, Sutherland DE, Dunn DL, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg* 1996;183(4):307-16.

263. Grossi P, Farina C, Fiocchi R, Dalla Gasperina D. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2000;70(1):112-6.
264. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD004291.
265. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233(4):542-8.
266. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1708-17.
267. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002;30(3):541-7.
268. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27(6):1066-72.
269. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006;34(4):1216-24.
270. Ho KM, Lipman J, Dobb GJ, Webb SA. The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2005;9(6):R710-7.
271. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33(9):1928-35; quiz 1936.
272. Ho KM, Rochford SA, John G. The use of topical nonabsorbable gastrointestinal antifungal prophylaxis to prevent fungal infections in critically ill immunocompetent patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33(10):2383-92.
273. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):271-6.
274. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005;43(3):235-43.
275. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32(12):2443-9.
276. Gallin JI. Interferon-gamma in the management of chronic granulomatous disease. *Rev Infect Dis* 1991;13(5):973-8.
277. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-22.
278. Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron JC, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against Aspergillus infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):998-1003.
279. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345(23):1660-6.
280. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107(2):293-8.
281. McGuire W, Clerihew L, Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003850.
282. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356(24):2483-95.
283. Bertini G, Perugi S, Dani C, Filippi L, Pratesi S, Rubaltelli FF. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147(2):162-5.
284. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa M, Farina D, Latino MA, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006;117(1):e22-32.
285. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005;147(2):166-71.
286. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147(2):172-9.

287. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. *Mycoses* 2006;49(6):484-92.
288. Ben-Ari J, Samra Z, Nahum E, Levy I, Ashkenazi S, Schonfeld TM. Oral amphotericin B for the prevention of *Candida* bloodstream infection in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(2):115-8.
289. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17(5):837-42.
290. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;301(3):126-31.
291. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;337(1):15-21.
292. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Aids* 1997;11(12):1463-71.
293. Larsen RA, Leal MA, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113(3):183-7.
294. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):315-21.
295. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004;363(9423):1764-7.
296. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992;326(2):83-9.
297. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, Eeftink Schattenkerk JK, van Bortel CJ, van Ketel RJ, et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *Aids* 1992;6(2):185-90.
298. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, Yamashita H, Nalongo K, Watanabe K, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1362-6.
299. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerker TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987;317(6):334-41.
300. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321(12):794-9.
301. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiére O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 2:S154-60.
302. Yamaguchi H, Ikemoto H, Watanabe K, Ito A, Hara K, Kohno S. Fluconazole monotherapy for cryptococcosis in non-AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(10):787-92.
303. Siddiqui AA, Brouwer AE, Wuthiekanun V, Jaffar S, Shattock R, Irving D, et al. IFN-gamma at the site of infection determines rate of clearance of infection in cryptococcal meningitis. *J Immunol* 2005;174(3):1746-50.
304. Netea MG, Brouwer AE, Hoogendoorn EH, Van der Meer JW, Koolen M, Verweij PE, et al. Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 lymphopenia: defective cytokine production and reversal by recombinant interferon- gamma therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):e83-7.
305. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, Hamill RJ, Johnson PC, Rebolí A, et al. Recombinant interferon- gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2004;189(12):2185-91.
306. Polsky B, Depman MR, Gold JW, Galicich JH, Armstrong D. Intraventricular therapy of cryptococcal meningitis via a subcutaneous reservoir. *Am J Med* 1986;81(1):24-8.
307. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, Stevens DA. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;91(3):267-72.
308. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):47-54.
309. Newton PN, Thai le H, Tip NQ, Short JM, Chierakul W, Rajanuwong A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35(6):769-72.
310. Pitisuttithum P, Tansuphasawadikul S, Simpson AJ, Howe PA, White NJ. A prospective study of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Thailand treated with high-dose amphotericin B. *J Infect* 2001;43(4):226-33.

311. Coker RJ, Viviani M, Gazzard BG, Du Pont B, Pohle HD, Murphy SM, et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS. *Aids* 1993;7(6):829-35.
312. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 6:S409-13.
313. Menichetti F, Fiorio M, Tosti A, Gatti G, Bruna Pasticci M, Miletich F, et al. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(5):838-40.
314. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, Haghighat D, Leal MA, Forthal D, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19(4):741-5.
315. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149(10):2301-8.
316. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33(5):690-9.
317. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;115(3):734-40.
318. Meyohas MC, Meynard JL, Bollens D, Roux P, Deluol AM, Poirot JL, et al. Treatment of non-meningeal cryptococcosis in patients with AIDS. Centre d'Informations et de Soins de l'Immunodeficiency Humaine de l'Est Parisien. *J Infect* 1996;33(1):7-10.
319. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell KJ, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with cryptococcus neoformans infection. *Transplantation* 2005;80(8):1033-9.
320. Gonzalez CE, Shetty D, Lewis LL, Mueller BU, Pizzo PA, Walsh TJ. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(9):796-800.
321. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):710-8.
322. Chang LW, Phipps WT, Kennedy GE, Rutherford GW. Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD004773.
323. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):277-84.
324. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1049-56.
325. Chetchotisakd P, Sungkanuparph S, Thinkhamrop B, Mootsikapun P, Boonyaprawit P. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Med* 2004;5(3):140-3.
326. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1369-75.
327. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332(11):700-5.
328. Nightingale SD, Cal SX, Peterson DM, Loss SD, Gamble BA, Watson DA, et al. Primary prophylaxis with fluconazole against systemic fungal infections in HIV-positive patients. *Aids* 1992;6(2):191-4.
329. Singh N, Barnish MJ, Berman S, Bender B, Wagener MM, Rinaldi MG, et al. Low-dose fluconazole as primary prophylaxis for cryptococcal infection in AIDS patients with CD4 cell counts of $\leq 100/\text{mm}^3$: demonstration of efficacy in a positive, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1282-6.
330. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1991;324(9):580-4.
331. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(12):793-8.
332. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):291-6.
333. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-

- infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1329-31.
334. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002;185(8):1179-82.
 335. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Marcos MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14(16):2615-7.
 336. Rollet F, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, Zeller V, Katlama C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001;15(11):1448-9.
 337. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, Martinez E, de Quiros JC, Cinque P, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):565-71.
 338. NVAB NVvAB. Richtlijn Antiretrovirale behandeling. 2006.
 339. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):634-53.
 340. Verweij PE, van der Velden WJ, Donnelly JP, Blijlevens NM, Warris A. [Invasive zygomycosis in patients treated for haematological malignancies]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(47):2597-602.
 341. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):723-7.
 342. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191(8):1350-60.
 343. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):909-17.
 344. Park BJ, Kontoyiannis DP, Pappas P, Wannemuehler KA, Anaissie EJ, Fridkin SK, et al. Comparison of zygomycosis and fusariosis to invasive aspergillosis among transplant recipients reporting to TRANSNET. In: Program and abstracts of the 44th Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington: American Society for Microbiology; 2004.
 345. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(4):215-29.
 346. Larkin JA, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med* 2003;20(4):201-206.
 347. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 6:S401-8.
 348. Forrest GN, Mankes K. Outcomes of invasive zygomycosis infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9(2):161-4.
 349. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(7):460-6.
 350. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L. Contemporary treatment and outcomes of zygomycosis in a non-oncologic tertiary care center. *Arch Med Res* 2007;38(1):90-3.
 351. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42(7):e61-5.
 352. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):126-33.

Potentiële belangenconflicten

De SWAB hanteert strikte richtlijnen ten aanzien van potentieel conflicterende belangen, zoals omschreven in het Format Richtlijnontwikkeling (www.swab.nl).

Door de leden van de voorbereidingscommissie werden de volgende potentiële belangenconflicten gemeld:

Drs A.M.L. Oude Lashof: geen belangenconflicten

Prof Dr B.J. Kullberg ontving ondersteuning voor congresbezoek van Pfizer, organiseerde nascholing met steun van Astellas, Janssen-Cilag, MSD en Pfizer, en zijn afdeling ontving bijdragen voor consultancy aan Basilea, Novartis, Pfizer en Schering-Plough.

Drs J.J.W.M. Janssen ontving ondersteuning voor congresbezoek van Amgen, Novartis en Roche, sprekersvergoeding van Novartis, en verrichtte consultancy voor Schering-Plough.

Dr J.F.G. Meis organiseerde nascholing met steun van Janssen-Cilag, ontving ondersteuning voor congresbezoek van Gilead en Pfizer, sprekersvergoeding van Pfizer en Schering-Plough, verrichtte consultancy voor Basilea en MSD, en zijn afdeling ontving bijdragen voor wetenschappelijk onderzoek van Basilea, Cephalon, MSD en Schering-Plough.

Dr S. Natsch: geen belangenconflicten

Prof Dr P.E. Verweij ontving ondersteuning voor congresbezoek van Gilead en Merck, sprekers- en consultancyvergoeding van Gilead, Merck, Pfizer en Schering-Plough, en zijn afdeling ontving bijdragen voor wetenschappelijk onderzoek van Basilea, Gilead, Merck, Pfizer en Schering-Plough.

Dr A. Warris organiseerde nascholing met steun van Gilead en Pfizer, ontving ondersteuning voor congresbezoek van Pfizer, en verrichtte consultancy voor Pfizer en Schering-Plough.

Dr J.W. van 't Wout organiseerde nascholing met steun van Janssen-Cilag

Dr A. van Zanten ontving ondersteuning voor congresbezoek van MSD en Pfizer, sprekersvergoeding van Pfizer, en verrichtte consultancy voor Neutec, MSD en Pfizer.