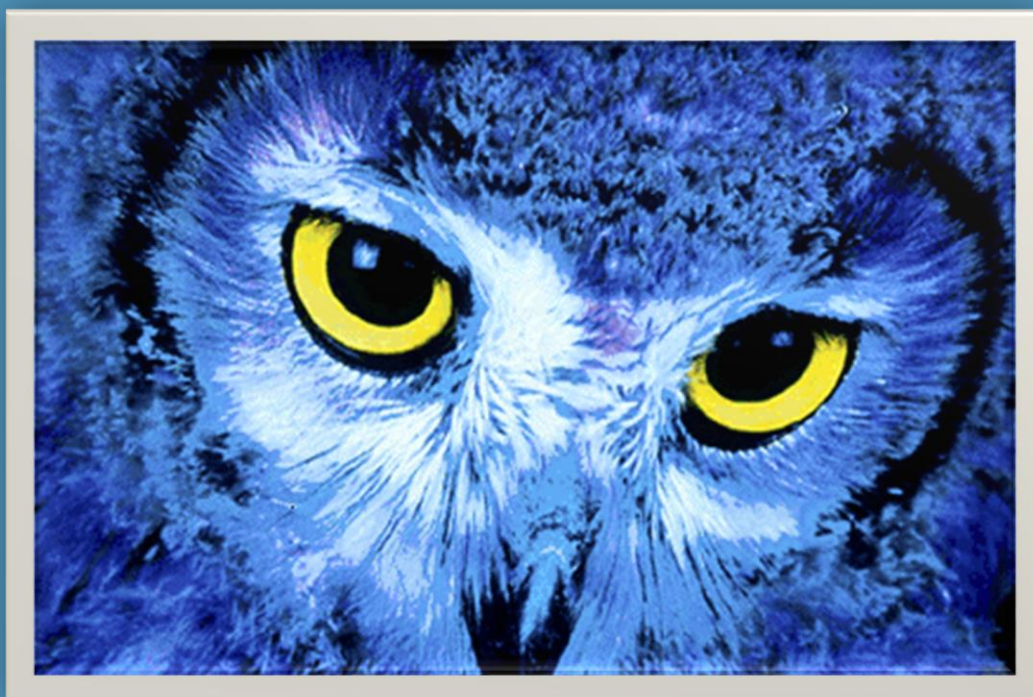


Kan biomarkören beta-glukan användas som stöd för att avsluta empirisk antifungal behandling?



Författare: Anneli Ericson

Anneli Ericson, ST-läkare Infektionssjukdomar
Infektionskliniken, NU-sjukvården

Rapport 2024:09

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:09

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/282890>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodan

Handledare:

Ninni Sernert, professor
FoU-enheten NU-sjukvården

Ioannis Karikis, med.dr
FoU-enheten NU-sjukvården

Sammanfattning

Invasiva svampinfektioner anses vara ett ökande bekymmer på intensivvårdsavdelningar (IVA). Den vanligaste infektionen orsakas av candida. Patientgruppen är mycket heterogen och diagnostiken är komplicerad. Det kan ta flera dagar att ställa en definitiv diagnos på invasiv candida-infektion (IC), och man har länge sökt efter ett snabbare sätt att ställa diagnos, bl a i syfte att minska användningen av empirisk behandling. Halten beta-glukan (BDG), en komponent i svampens cellvägg, kan mätas i blod och bidra till snabbare diagnostik, men BDG-värdet påverkas av många faktorer.

Litteraturstudien syftar till att undersöka om mätning av BDG i blod kan användas på IVA för att besluta om empirisk behandling mot candida kan avslutas.

De granskade sju studierna söktes i PubMed och har publicerats de senaste tio åren. Granskningen visar att det finns evidens för att mätning av BDG i blod kan användas som ledning för att sätta ut empirisk behandling mot invasiv candida-infektion i vissa fall.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syftet att undersöka om mätning av beta-glukan (BDG) i blod kan användas som underlag för att avsluta empirisk behandling mot invasiv candida-infektion hos IVA-vårdade patienter. Granskningen visar att ett negativt BDG-värde i vissa fall kan användas som grund för att sätta ut behandlingen.

Nyckelord

Beta-glukan, Candidos invasiv, IVA, Sepsis

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	3
Studie 1	3
Studie 2.....	3
Studie 3.....	4
Studie 4.....	5
Studie 5.....	5
Studie 6.....	6
Studie 7.....	7
Diskussion.....	7
Konklusion/slutsats	9
Referenser	10

Introduktion

Invasiva svampinfektioner drabbar främst kritiskt sjuka patienter, och associeras med hög dödlighet när de drabbar patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning (IVA) (1). Incidensen anses generellt öka (2). Det vanligast förekommande svampfyndet är candida, och vanligast bland olika candidaarter är candida albicans (1).

Invasiv candida-infektion (IC) definieras som infektion i blod (candidemi) och/eller i djupa, normalt sterila lokaler, t ex leder, pleurautrymme, urinvägar, skelett, hjärtklaffar, CNS eller bukhåla, och candida kan bilda abscesser. Candida kan även kolonisera och bilda biofilm på främmande material, t ex centrala venkatetrar (CVKer). Om patienten inte är koloniserad med candida är risken för IC låg (3).

Diagnostiken är vansklig, eftersom symtombilden av sepsis orsakad av candida inte skiljer sig från sepsis orsakad av bakterier. Diagnosen IC ställs med hjälp av positiva odlingar från blod eller från normalt sterila lokaler vilket kan ta 2-3 dygn. Sensitiviteten för blododlingar för IC är dessutom mindre än 50 % (1).

Med hjälp av odlingen utför man därefter resistensbestämning mot antifungala läkemedel, eftersom känsligheten varierar mellan olika arter och populationer av candida. Allt detta är tidskrävande, och man har länge sökt möjligheter att snabba på diagnostiken.

I brist på snabb och säker diagnostik, och eftersom dödligheten är hög och symtombilden diffus och akut, vill man ofta snabbt sätta in empirisk behandling vid misstanke om IC hos en septisk patient. I svenska riktlinjer anges att man kan "överväga att sätta in empirisk behandling vid antibiotikarefraktär feber hos svårt sjuka koloniserade patienter med multipla riskfaktorer" (3). Studier har visat att mortaliteten i vissa utvalda fall minskar om man använder sig av empirisk antifungal behandling (4, 5). Empirisk behandling har flera nackdelar, t ex biverkningar, interaktioner med andra läkemedel och risk att selektera fram behandlingsresistenta candida-stammar. Studier har visat att upp till 70 % av de som behandlas med empirisk antifungal behandling inte har någon fastställd candidainfektion (6).

Trots att individerna i den aktuella patientgruppen är sinsemellan så olika och ofta så komplext sjuka, och trots alla vilseledande faktorer, är det mycket angeläget att försöka förstå hur man snabbare ska kunna diagnostisera, eller utesluta, invasiv candida-infektion.

Vid sidan av användning av sedvanlig infektionsdiagnostik har man utvecklat diagnosalgoritmer med kriteriesammanställningar för riskfaktorer för IC (t ex Candida Colonisation Index, CCI) (6). Användningen av dessa kriterielistor är inte okontroversiell (7).

Risikfaktorer för IC är t ex nylig bukkirurgi, nekrotiserande pankreatit, njursvikt, långvarig IVA-vård eller behandling med bredspektrumantibiotika (3). PCR-diagnostik för candida-arter och resistens är ännu inte tillräckligt utvecklad, och har även nackdelar, då analysen t ex inte skiljer på levande och döda svampceller, eller mellan kolonisation och infektion (8).

De senaste decennierna har man försökt utveckla användning av olika svampspecifika biomarkörer, till exempel genom att i blod mäta halten beta-glukan (BDG), som är en komponent i svampens cellvägg, en fiber. BDG är inte specifikt för candida utan finns även hos flera andra svamparter, och halten kan skilja mellan olika candidaarter (9). Prov för BDG kan analyseras snabbare än odlingar - analysen tar endast några timmar (10). BDG-värdet kan dock stiga på grund av andra faktorer, utan att någon svampinfektion föreligger, till exempel vid behandling med betalaktam-antibiotika, användning av hemodialysfilter, blod-transfusionsprodukter eller packningsmaterial under bukoperationer (5).

Ända sedan mätning av BDG infördes, har man resonerat om vilken nivå som ska betraktas som ett positivt värde. I de studier som ingår i den aktuella granskningen används 80 µg/mL – men ett värde på 200 µg/mL diskuteras ibland, då det ger en bättre specificitet, på bekostnad av sensitiviteten. Ibland anses en halt på 60-80 µg/mL som ett ”intermediärt” värde (9, 11).

En av många faktorer som är angelägna att undersöka, är om mätning av BDG kan användas som ledning för att sätta in eller avsluta empirisk antifungal behandling, redan innan odlingarna är klara.

Syfte

Syftet med denna icke-systematiska litteraturstudie är att undersöka om det finns vetenskapligt stöd för biomarkören BDG kan användas som stöd för att sätta ut empirisk behandling mot misstänkt IC hos IVA-vårdade patienter utan immunsättning.

Metod

En sökning har utförts i databasen PubMed 11 mars 2024 med följande söksträng:

(candidemia OR invasive) AND empirical AND (discontin* OR interrupt*) AND (BDG OR beta-d-glucan OR beta-glucan)

Sökningen gav 16 träffar, där fyra artiklar valdes ut för att de bedömdes besvara frågeställningen, i vissa fall som en del av studie-resultatet. Ytterligare tre artiklar, som hittades med hjälp av söksträngen candida

AND sepsis AND (monitor OR guided OR follow) AND (BDG OR beta-d-glucan OR beta-glucan) lades till.

In-vitro-studier, studier av pediatrika patienter, och studier av patienter med olika former av immunsättning har exkluderats. I denna studie görs inte någon specificering mellan arter av candida. För enkelhets skull används i texten den etablerade förkortningen BDG.

Resultat

7 vetenskapliga artiklar, publicerade mellan 2015 och 2023, har granskats.

Studie 1

I en öppen, randomiserad, kontrollerad studie från ett sjukhus i Italien år 2020, ville De Pascale et al undersöka om man kunde minska behandlingstiden av empirisk behandling med hjälp av BDG (12).

Efter att extensiva inklusions- och exklusionskriterier hade tillämpats, sattes 120 septiska, IVA-vårdade, immunkompetenta patienter in på empirisk behandling samtidigt som BDG mättes, och som därefter mättes upprepat under 14 dagar. I grupp 1 avslutades den antifungala behandlingen om BDG befanns negativt, och fortsatte om BDG uppmättes positivt. I grupp 2 fortsattes eller avslutades den antifungala behandlingen baserat på "klinisk bedömning enligt tillgängliga riktlinjer" (5).

Efter bortfall återstod 108 patienter (n=53 respektive n=55). Man fann inte någon skillnad mellan grupperna i andelen patienter med candidemi (11,3 % och 12,7 %). Behandlingslängd (medianvärde) i den första gruppen var 2 (1-3) dagar, jämfört med 10 (6-13) dagar i grupp 2 (CI=95 %, p=0,001). Ingen skillnad mellan grupperna i 30-dagarsmortalitet oavsett dödsorsak (28,3 % respektive 27,9 %, CI=95 %, p=0,86).

När man jämförde BDG-värden med blododlingar fann man inga falskt negativa värden, men däremot flera falskt positiva – dock med generellt lägre positiva värden hos patienter utan candidemi (292,9 ± 173,4 µg/mL vs 492 ± 350,5 µg/mL, p=0,046).

Man anser sig ha visat att initial mätning av BDG kan bidra till att den empiriska antifungala behandlingen kan förkortas, men att ytterligare studier behövs för att bekräfta resultatet.

Studie 2

Nucci et al ville år 2016 i en multicenter kohortstudie utförd i Brasilien, undersöka vilka patienter som skulle ha nytta av tidig antifungal behandling, och om man kunde sätta ut den empiriska behandlingen på basen av upprepat negativa BDG-värden (14).

Efter att extensiva inklusions- och exklusionskriterier hade tillämpats, inkluderades 85 patienter, och blododlingar för candida togs dag 1 och 2, och BDG mättes dag 1, 2 och 3. Alla patienter fick empirisk antifungal behandling. Vid negativt BDG och blododling sattes behandlingen ut dag 4. Grupp 1 utgjordes av patienter med positiv blododling (n=7), grupp 2 hade negativ blododling men positivt BDG (n=57), och grupp tre hade negativ blododling och negativt BDG (n=21).

I grupp 1 var medelvärdet för BDG signifikant högre jämfört med patienterna i grupp 2 (515 µg/mL, 203-3660, vs 255 µg/mL, 83-6 860, p=0,0004).

Förekomst av riskfaktorer för falskt positivt BDG ansågs vara likvärdiga mellan de 3 grupperna. Grupp 1 fick antifungal behandling i i genomsnitt 14 dagar (1-37), grupp 2 i genomsnitt 10 dygn (1-20) och alla patienter i grupp 3 behandlades empiriskt i fyra dagar (p-värde=0,001 i jämförelsen mellan grupperna 2 och 3). Ingen patient utvecklade candidemi under uppföljningsperioden. I studien drog man bl a slutsatsen att BDG har ett högt negativt prediktivt värde.

Studie 3

I en indisk retrospektiv observationsstudie från år 2018 ville Bansal et al bland annat undersöka om man kunde sätta ut empirisk behandling vid negativt BDG (11).

Efter att extensiva inklusions- och exklusionskriterier hade tillämpats inkluderades 154 patienter där BDG-värden fanns tillgängliga, i studien. De hade alla haft sepsis, vårdats på IVA och hade bedömts som immunkompetenta. De delades retroaktivt upp i tre grupper: Grupp 1 hade fastställd IC (n=32), grupp 2 hade annan fastställd orsak till sepsis/septisk chock (t ex bakteriell infektion) (n=60), och grupp 3 hade högt riskfaktorscore för candida och positivt BDG, men utan fastställd IC eller annan orsak till sepsis (n=62).

I grupp 1 hade uppmätta BDG-värden på i medeltal 448,75 µg/mL (SD±88,30), i grupp 2 i medeltal 144,46 (SD ±82,49) och i grupp 3 i medeltal 292,90 (SD±137,0). Värdena i grupp 1 och 3 var signifikant högre än i grupp 2 (p=0,001). Från de flesta patienter fanns endast ett BDG-värde.

Ingen patient med positiv blododling för candida (grupp 1) hade negativt BDG, medan däremot 50 pat (83,3 %) i grupp 2 hade ett positivt BDG-värde. Författarna menar att de falskt positiva BDG-värden i grupp 2 skulle kunna förklaras av att tillförsel av albumin eller beta-laktamantibiotika, eller av blodtransfusioner, hemodialys eller bakteriell sepsis.

Författarna drar slutsatsen att negativa BDG-värden kan vara en vägledning vid utsättning av empirisk behandling, men att det inte kan användas ensamt.

Studie 4

I en fransk randomiserad kontrollerad öppen singelcenterstudie från 2017 undersökte Rouzé et al om man kunde minska antalet dagar med empirisk behandling med ledning av BDG (15).

Efter att inklusions- och exklusionskriterier hade tillämpats fick 109 patienter empirisk antifungal behandling efter att odlingar hade bärgats och BDG-prov hade tagits. Patienterna var septiska, immunkompetenta och vårdades på IVA. De randomiserades till två grupper: I grupp 1 avslutade man empirisk behandling med hjälp av en algoritm utifrån BDG (och ytterligare två biomarkörer för svampinfektion), som mättes dag 0 och dag 4. I grupp 2 följdes etablerade internationella riktlinjer för antifungal behandling (där generellt 14 dagars empirisk behandling rekommenderas) (5). I grupp 1 avslutades den antifungala behandlingen baserat på en studiespecifik biomarkörs-algoritm (som bl a innefattade BDG), och i grupp 2 efter 14 dagars empirisk behandling. I båda grupperna fick patienter med fastställd IC (dvs positiva odlingar) antifungal behandling i minst 14 dagar efter första negativa blododling (16).

I grupp 1 förkortades behandlingstiden till mindre än 14 dygn hos 29 av 54 patienter, och i grupp 2 hos 1 av 55 patienter i grupp 2. Ingen signifikant skillnad hittades mellan grupperna vad gällde fastställd IC (4 av 54: 7 %, och 1 av 55: 2 %), antal respiratorfria dagar, antal dagar på IVA, död under IVA-vistelsen eller död inom 28 dagar.

Studie 5

I en efterföljande sidostudie från år 2021, av resultat från den prospektiva, randomiserade kontrollerade multicenter Empiricus-studien (7) från 2016, ville Dupuis et al undersöka om upprepad BDG-mätning kunde ge snabbare IC-diagnos, i syfte att kunna fatta säkrare beslut om empirisk behandling, och undvika onödig behandling (17).

Den ursprungliga Empiricus-studien var en blindad studie där man ville undersöka om empirisk behandling påverkade 28-dagars-mortaliteten, där prover från 234 patienter analyserades: grupp 1 (n=118) fick empirisk behandling i 14 dagar, och grupp 2 (n=116) fick placebo.

Patienterna hade IVA-vårdats redan i medeltal 10 dygn på grund av olika orsaker, hade sepsis och var immunkompetenta. 11 patienter (7 patienter i grupp 1 och 4 i grupp 2) befanns ha IC redan dag 0, och ytterligare 16 patienter (ur båda grupperna, totalt n=27, 11,7 %) utvecklade IC under

studietiden (10 patienter i grupp 1, och 17 patienter i grupp 2). 68 patienter (29,1 %) avled före dag 28 (varav 33 patienter i grupp 1 och 35 patienter i grupp 2), och man såg ingen skillnad i 28-dagarsmortalitet mellan de båda grupperna.

Patienter som utvecklade IC (i båda grupperna) hade i allmänhet högre BDG-utgångsvärden: 163,1 µg/mL (95,1 – 262,6), jämfört med 88,7 µg/mL (39,5 – 197,2), $p=0,02$. Alla patienter med IC då observationerna började hade positivt BDG.

Man gjorde en subgrupp, kohort 2, av 215 patienter – de som fortfarande levde dag 3 och inte heller då hade IC – och av dessa tenderade ett positivt BDG vid observationens början att utgöra större risk för att senare utveckla IC, men man såg inte heller här någon skillnad i 28-dagarsmortalitet utifrån BDG-värde. Sensitiviteten för positivt BDG-värde för att utveckla IC angavs till 0,85, och specificiteten till 0,46.

Studie 6

I Candisep-studien från 2022, ville Bloos et al undersöka om upprepad mätning av BDG kunde användas som stöd för beslut om insättning av antifungal behandling, och utsättning av empirisk behandling (18). I denna randomiserade, kontrollerade, öppna multicenterstudie på IVA på 18 tyska sjukhus, delades 339 patienter in i två grupper: I grupp 1 (n=172) mättes BDG-värden i utgångsläget och efter 24 h. Om båda värdena var positiva skulle antifungal behandling sättas in. I grupp 2 (n=167) handlades patienterna enligt tillgängliga riktlinjer (5).

Alla patienter som uppfyllde kriterierna för IC erhöll antifungal behandling oavsett BDG-värde, men generell empirisk behandling tillämpades inte. IC diagnostiserades hos 48 patienter (14,2 % av samtliga inkluderade patienter) under de första 96 h av studien.

I grupp 1 fick 84 patienter (48,8 %) antifungal behandling (varav 74 pga förhöjda BDG-värden, 3 pga positiva odlingar och 7 där behandlande läkare frångick studieprotokollet och satte in empirisk behandling innan prover och odlingar var klara). I grupp 2 fick 10 patienter (6 %) empirisk behandling och nio fick behandling pga positiva odlingar. En patient behandlades utan att specificerad orsak angavs. 28-dagars-mortaliteten oavsett dödsorsak i de båda grupperna angavs till 58 av 172 (33,7 %) respektive 51 av 167 (30,5 %), och man såg ingen signifikant skillnad mellan grupperna angående när i förloppet patienterna avled. 12 av 25 (48 %) patienter med fastställd IC i grupp 1 avled, och 9 av 23 patienter (39,1 %) i grupp 2.

Man konstaterar att BDG-guidad behandling i den undersökta totala patientgruppen resulterade i generellt tidigare insättning av antifungal behandling, men att den inte påverkade 28-dagarsmortaliteten.

Studie 7

I Trägers et al prospektiva duplocenter observationsstudie som utfördes på IVA-vårdade patienter, publicerad 2023, ville man (bland annat) undersöka om BDG kan användas för att förutsäga vilka patienter som skulle komma att få candidemi (9). Under 36 månader observerades samtliga patienter med förekomst av candida i blododling.

Hos patienterna med fastställd IC gick man, efter att ha tillämpat inklusions- och exklusionskriterier, tillbaka till sparade serum-prover tagna samtidigt som, och upp till 5 dygn före, blododlingarna, för att i efterhand analysera BDG-värdena. Patienter där minst 3 sera hade sparats inkluderades i studien. Värden från 129 patienter analyserades.

Man fann att sensitiviteten för IC med BDG som har tagits samtidigt som blododlingar, når 78,6 %, ($p=0,001$). Man fann en mindre skillnad i sensitivitet beroende på vilken candida-subtyp som infektionen utgjordes av. BDG-värden som togs upp till fem dagar före blododling var positiva hos 68,5 % av de patienter som senare utvecklade IC.

Man noterade också att de patienter som tillfrisknade hade generellt lägre värden än de patienter som senare avled, och att patienter med bukfokus hade signifikant högre BDG-värden än de med CVK-associerad IC (482 $\mu\text{g/mL}$ respektive 210 $\mu\text{g/mL}$, $p=0,017$).

Diskussion

Det övergripande resultatet av den här icke-systematiska litteraturgranskningen visar att ett negativt BDG-värde kan användas för att fatta beslut om utsättning av empirisk antifungal behandling: Hos De Pascale et al, Nucci et al, Bansal et al, Rouzé et al och Träger et al associeras negativa BDG-värden med frånvaron av IC (12, 14, 11, 15, 9). De Pascale et al, Rouzé et al och Dupuis et al kunde visa att hos septiska patienter utan immunsuppression, kan behandlingens längden förkortas om man sätter ut empirisk behandling hos de patienter som uppvisar negativa BDG-värden, utan att man fann någon skillnad i 28-dagarsmortaliteten (12, 15, 17).

Värdena hos kan variera kraftigt mellan patienter, även om signifikanta skillnader uppvisas på gruppnivå, vilket Nucci et al, De Pascale et al, Dupuis et al och Träger et al redovisar: medelvärdet för gruppen med positiv blododling och positivt BDG-värde är signifikant högre än hos gruppen med negativ blododling men positivt BDG-värde (14, 12, 17, 9). Författarna anger som förklaring att dessa svårt sjuka patienter ofta också får annan behandling, t ex antibiotikabehandling eller dialys, vilket kan ge falskt positiva BDG-värden. Om de dessutom har en IC, så stiger värdet ytterligare. I de fall där patientens BDG-värde är positivt, verkar man trots

detta alltså kunna fatta bättre informerade beslut om antifungal behandling för den enskilda patienten om man fördjupar sig i ytterligare analys av BDG-värdets storlek och generella trend vid upprepad provtagning, och om man samtidigt tar hänsyn till just den patientens immunkompetens, riskfaktorer för candida-infektion och aktuella sjukdomsstatus.

Många faktorer kan orsaka falskt positiva värden, faktorer som ofta är aktuella för IVA-patienter, som hemodialys, blodtransfusioner och albumintillförsel. I Bansals et al studie har man provat att komma till rätta med problematiken genom att prova att ändra cut-off-gränsen för BDG (11), vilket är intressant.

Hos Bloos et al ville man helt undvika empirisk behandling, för att istället med hjälp av upprepade BDG-värden avgöra om man skulle sätta in eller sätta ut behandling (18). Inte heller här såg man någon skillnad i 28-dagarsmortaliteten mellan de patienter som fick BDG-styrd behandling och de som fick vård enligt gängse riktlinjer, men behandlande läkare frångick vid flera tillfällen studieprotokollet och använde sig av empirisk behandling trots allt, vilket ökar risken för ett systematiskt fel.

Både Dupuis et al och Träger et al visar att stigande BDG-värden antyder att det finns högre risk att patienten inom några dagar kommer utveckla IC (17, 9), vilket även Bansal spekulerar om i sin studie (11).

Träger et al studerade bara patienter med fastställd IC, men visar förutom ovanstående att lägre BDG-värden associeras med lindrigare sjukdom och högre överlevnad, och att sjunkande värden verkar indikera framgångsrik behandling (9). Trägers et al studie går längre än övriga studier i sina försök att analysera hur BDG kan användas för att förutspå om patienten riskerar att utveckla IC genom analys av upprepade BDG-värden från rutinmässigt tagna serumprover, och för att följa behandlingsresultat (9). Denna tolkningshjälp öppnar upp för ytterligare användning av BDG i kliniken i framtiden.

Definitionen av IC är komplicerad och öppnar för tolkning (1, 3). Den aktuella patientpopulationen utgör dessutom en heterogen grupp patienter, med olika riskfaktorer för IC och svår akut sjukdom, vilket gör det svårt att dra generella slutsatser. De ingående studierna har olika design, och inklusionskriterierna och definitionen på candida-infektion skiljer sig delvis mellan dem. Flera av de studier som har granskats inkluderar förhållandevis små patientgrupper, vilket gör det svårt att dra stora växlar på deras slutsatser. Det förekommer dessutom i studierna att behandlande läkare har gjort bedömningen att man på vitalindikation måste göra avsteg från rekommendationer eller studieprotokoll, vilket ger risk för systematiska fel eller bias (18).

Det är etiskt komplicerat att utföra studier på kritiskt sjuka patienter: Det förefaller konstraintivt att inte ge kritiskt sjuka patienter empirisk

behandling mot en sjukdom som de skulle kunna lida av, vilket ju tillämpas i Bloos et al studie (18). Timsits et al studie (7), var blindad, och den ena patientgruppen fick empirisk candidabehandling medan den andra fick placebo-behandling. Ingenstans i studieprotokollet eller i rapporten problematiseras detta förfarande. Studien har godkänts av en etisk kommitté vars protokoll tyvärr inte finns lätt tillgängligt, och det har inte gått att få fram anledningen till att placebo-användning har accepterats. Inte heller i dessa båda studier har man kunnat visa någon skillnad i 28-dagars-mortalitet mellan de båda grupperna.

Under läsning av de ingående studierna, av bakgrundsmaterial och av amerikanska och europeiska riktlinjer för candida-behandling, har det verkat som att man i klinisk praxis generellt lutar sig mot forskning från 90-talet och 00-talet. Men mängden nya studier på området indikerar att ämnet fortfarande engagerar. Det har t ex kommit flera nya studier under 2024 – även efter att sökningen för aktuella litteraturgenomgången gjordes.

Resultatet av denna litteraturgenomgång ger inte stöd för att ändra rutinerna på vårt sjukhus.

Konklusion/slutsats

Denna granskning visar att hos immunkompetenta patienter som vårdas för sepsis på IVA, kan empirisk antifungal behandling sättas ut om beta-glukan-värdet (BDG) har svarats ut lägre än 80 µg/mL.

Referenser

1. Internetmedicin/Klingspor E, "Svampinfektioner (invasiva) diagnostik", (uppdaterad 23-04-23/citerad 24-04-23), Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/klinisk-mikrobiologi/svampinfektioner-invasiva-diagnostik>.
2. Kashiha A, Setayesh N, Panahi Y, Ahmadi A, Soltany-Rezaee-Rad M, Najafi A et al, "Prevalence of candidemia and associated candida subtypes following severe sepsis in non-neutropenic critically ill patients", *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, vol. 89, pp. 193-202, 2018-06-07.
3. Internetmedicin/Klingspor E, "Svampinfektioner (invasiva), behandling", (uppdaterad 24-01-25/citerad 24-04-23). Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/infektionssjukdomar/svampinfektioner-invasiva-behandling>.
4. Guilbart M, Zogheib E, Ntoubia A, Rebibo L, Régimbeau J M, Mahjoub Y et al, "Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective study", *British Journal of Anesthesia*, vol. 117, pp. 66-72, 2016.
5. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele J J et al, "ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients", *Intensive Care Medicine*, vol. 45, pp. 789-805, 2019-03-19.
6. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl J-P, Francois A et al, "Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection", *Critical Care Medicine*, vol. 40, pp. 813-822, mars 2012.
7. Timsit J-F, Azoulay E, Schwebel C, Charles P E, Cornet M, Souweine B et al, "Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial", *JAMA, Journal of the American Medical Association*, vol. 316, nr 15, pp. 1555-1564, 2016-10-18.
8. Folkhälsomyndigheten, "SLIM Svenskt laboratorienätverk inom mikrobiologi (Folkhälsomyndigheten)", (uppdaterad 2023-02-02/citerad 24-04-23). Hämtad från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/slim/nationella-referenslaboratorier/>.
9. Träger J, Dräger S, Mihai S, Cipa F, Grawitz A B, Epting T et al, "Detailed β -(1-3)-D-glucan and mannan antigen kinetics in patients with candidemia", *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 61, 2023-11-21.
10. Västra Götalandsregionen/Sahlgrenska universitetssjukhuset/Klinisk mikrobiologi, "Svampantigen (Betaglucan)", (uppdaterad 23-03-03/citerad 24-03-24). Hämtad från: <https://sahlgrenska-klinkem-analyser.vgregion.se/KMIKAD107740.pdf>.
11. Bansal N, Gopalakrishnan R, Sethuraman N, Ramakrishnan N, Senthur Nambi P, Suresh Kumar D et al, "Experience with β -D-Glucan Assay in

the Management of Critically ill Patients with High Risk of Invasive Candidiasis: An Observational Study”, *Indian Journal of Critical Care Medicine*, pp. 54-58, maj 2018.

12. De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S, Spinazzola G, Gaspari R, Bello G et al, "(1,3)- β -D-Glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial", *Critical Care*, vol. 24:550 (2020), 2020-09-05.
13. Gille-Johnson P (red), "Vårdprogram sepsis och septisk chock", Svenska infektionsläkarföreningen, 2022.
14. Nucci M, Nouér S A, Esteves P, Guimarães T, Breda G, Grassi de Miranda B et al, "Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3- β -D-glucan", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 71, p. 2628 –2633, 2016-06-10.
15. Rouzé A, Loridant S, Poissy J, Dervaux B, Sendid B, Cornu M et al, "Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial", *Intensive Care Med*, vol. 43, p. 1668–1677, 2017-09-22.
16. Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, Clancy C J, Marr K A, Ostrosky-Zeichner L et al, "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by IDSA", *Clinical Infectious Diseases*, vol. 62, nr 4, pp. 1-50, 2016-02-15.
17. Dupuis C, Le Bihan C, Maubon D, Calvet L, Ruckly S, Schwebel C et al, "Performance of Repeated Measures of (1-3)- β -D-Glucan, Mannan Antigen, and Antimannan Antibodies for the Diagnosis of Invasive Candidiasis in ICU Patients: A Preplanned Ancillary Analysis of the EMPIRICUS Randomized Clinical Trial", *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 8, nr 3, 2021-03-02.
18. Bloos F, Held ., Kluge S, Simon P, Kogelmann K, de Heer G et al, "(1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial", *Intensive Care Med*, vol. 48, pp. 865-875, 2022-06-16.



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal