

Mats Kalin, docent, infektionskliniken (*mats.kalin@ks.se*)

Magnus Björkholm, professor, hematologiska kliniken; båda Karolinska sjukhuset, Stockholm

Profylaktisk och empirisk behandling mot svamp vid neutropen feber

Referat av metaanalys och kommentar

II Patienter som behandlas med cytostatika för cancer drabbas i stor utsträckning av allvarliga infektioner på grund av såväl försämrat T-cellsförsvar som granulocytopeni. Dessutom skadas slemhinnor i munhåla och gastrointestinalkanal på grund av reducerad nybildning av epitelceller, och barriärfunktionen mot invasion av bakterier, virus och svampar blir därmed defekt. Funktionell neutropeni med ökad infektionsbenägenhet föreligger när neutrofila granulocyter understiger $0,5 \times 10^9/l$. Neutropeni mer än enstaka dagar hos cytostatikabehandlade patienter medför stor risk för invasion av bakterier från munhåla eller tarmkanal med ett ofta fulminant förlopp. Empirisk behandling med bredspektrumantibiotika när en neutropen cancerpatient får feber visades för 20–30 år sedan kunna reducera dödligheten avsevärt och är i dag en hörnsten i behandlingen [1, 2]. Dödligheten i bakteriell infektion vid neutropeni är idag 1–5 procent [1].

Successivt förbättrad cancerbehandling och tillgång till fler och mer potenta antibiotika har medfört att antalet överlevande allvarligt immunosupprimerade cancerpatienter ökar. Oftast behöver patienterna upprepade cytostatikabehandlingar och annan cytoreduktiv terapi för kontroll av sin cancer. Patienter med hematologiska maligniteter, särskilt de som genomgår allogen benmärgstransplantation (BMT), drabbas av svår och långvarig immunosuppression. Risken för invasiva svampinfektioner med ett ej sällan dödligt förlopp är hög hos dessa patienter. Dessutom är diagnostiken bristfällig, och många svampinfektioner diagnostiseras inte förrän efter döden. Svampinfektioner orsakar också betydande morbiditet, till exempel smärta och nutritionssvårigheter vid oral jästsvampsinfektion. Infektioner orsakade av olika typer av svampar utgör därför idag ett allvarligt hot mot framgångsrik cytostatikaterapi vid cancer. Möjligheterna till profylax och tidig empirisk behandling vid misstänkt svampinfektion har därför varit föremål för ett flertal studier och även ett flertal översiktsartiklar [3-7].

Metaanalysens material och metoder

Gøtzsche och Johansen har genomfört en metaanalys av effekten av profylaktisk och empirisk svampbehandling hos neutropena cancerpatienter. Studien publicerades primärt i British Medical Journal 1997 [8], härefter i The Cochrane Li-

SAMMANFATTAT

Gøtzsche och Johansen har för Cochranebibliotekets räkning genomfört en metaanalys av profylaktisk och empirisk effekt av svampbehandling vid neutropen feber omfattande 29 studier med totalt 3 875 patienter.

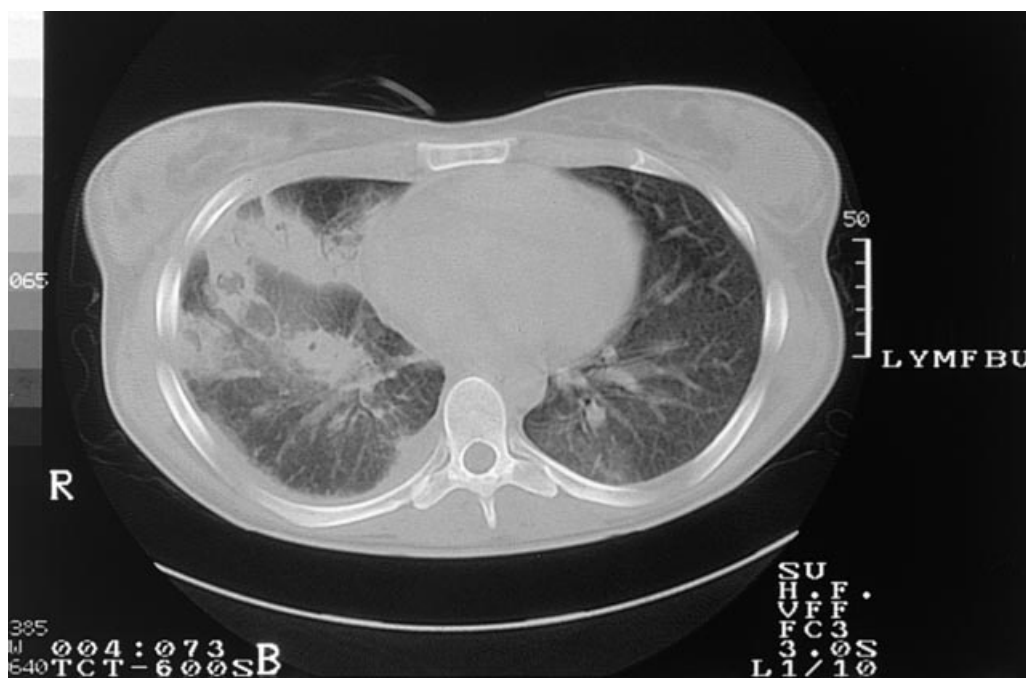
Intravenöst amfotericin B var det enda läkemedel som kunde visas reducera den totala risken för att avlida, och författarna anser att det är detta preparat som bör föredras för profylax och empirisk behandling. I en annan metaanalys har samma författare dessutom funnit att liposomalt amfotericin B är signifikant bättre än konventionellt amfotericin B.

Flukonazol eller ketokonazol minskade påtagligt risken för kolonisation med svamp, och med flukonazol eller itraconazol sågs en halvering av risken för utveckling av invasiv svampinfektion. Någon effekt på risken att avlida kunde inte dokumenteras med dessa preparat.

Vi håller med om att denna metaanalys och andra data ger stöd för att använda någon preparation av amfotericin B vid neutropen feber som inte svarat på bredspektrumantibiotika. Frågan vid vilken tidpunkt sådan terapi ska startas är dock obesvarad. Flukonazolprofylax har sannolikt ingen effekt på den totala risken för död men minskar risken för symtomgivande oral mukositis. Frikostig användning vid symtomgivande mukositis kan vara ett alternativ till profylax.

Evidensbaserad medicin

brary [9] med senaste uppdatering 31 augusti 2000 [10]. Anledningen till uppdateringarna har varit inklusion av ytterligare studier. Detta har medfört att författarna reviderat de ur-



Figur 1. Invasiv aspergillos är en livshotande komplikation hos en patient som behandlats för cancer med kemoterapi eller annan cytoreduktiv behandling.

sprungliga slutsatserna så sent som i augusti 2000 och att presentationen av resultaten lagts upp helt annorlunda med betoning på skillnaderna mellan de mycket olika preparaten. I diskussionen har man tagit in ytterligare en Cochrane-rapport [11], som man anser stöder de nya slutsatserna. Dessutom används relativ risk (RR) i stället för oddskvot (OR) i den senaste rapporten.

Den primära målsättningen har oförändrat varit att undersöka vanligen använda svampmedels effekt på mortalitet. Man har även utvärderat effekten på risken för invasiv svampinfektion och kolonisation. Studier som rörde endast oral candidiasis har dock uteslutits. Denna sjukdom har i stället blivit föremål för en egen Cochrane-rapport [12].

Författarna sökte identifiera alla kontrollerade studier där ett preparat jämförts med placebo eller med ingen behandling. Studier där olika preparat jämförts är alltså inte inkluderade. Först gjordes en sökning i Medline från 1966 och framåt med användning av alla för ämnet aktuella sökord och kombinationer. I de identifierade artiklarna gick man sedan igenom referenslistorna och tog fram de artiklar som inte redan identifierats. Vidare eftersöktes studier genom kontakt med läkemedelsföretag, genom kontakt med författare till opublicerade studier som nämnts i publicerade artiklar och genom granskning av abstraktböcker från några utvalda kongresser. Alla författare kontaktades för att bekräfta eller korrigera data, vilket medförde att de slutgiltiga tabellerna i 6 fall skilde sig något från dem som primärt publicerades i de olika studierna. Ett antal kontaktade företag och författare avstod dock från att medverka.

Invasiv svampinfektion definierades som positiv blododling, esofageal Candida-infektion, lunginfektion eller mikroskopiskt verifierad djup svampinfektion (deep tissue infection). Oral eller vulvovaginal svampinfektion, hudinfektioner eller kolonisation av urinen betraktades inte som tecken till invasiv sjukdom. De definitioner av svampinfektion som tillämpades i de olika studierna prövades parallellt för att undersöka hållbarheten i den använda definitionen på invasiv svampinfektion. Effekt på »död i svampinfektion« utvärderades inte eftersom man ansåg att det ofta är svårt att med säkerhet fastställa vilken betydelse en svampinfektion haft för dödsfall. För den statistiska analysen viktades studierna, och

man tog hänsyn till om heterogenitet förelåg mellan de olika studierna. OR med 95-procentigt konfidensintervall användes genomgående i de första versionerna, men i den senaste har man använt RR med konfidensintervall i resultatpresentationen, medan OR fortfarande används i figurerna. Resultaten blir marginellt olika.

Metaanalysens resultat

Man identifierade primärt 31 studier, och härfter har tillkommit ytterligare 5. Studierna granskades av vardera författaren för sig. Olika bedömningar dem emellan löstes diskussionsvägen. Sju studier exkluderades på grund av bristfällig randomisering, avsaknad av neutropeni hos merparten patienter eller ofullständiga data. Vid senaste uppdateringen återstod 29 studier, inkluderande 3 875 patienter. Leukemi var dominerande underliggande diagnos i 18 studier och benmärgstransplantation i 11. Tjugosex studier behandlade profylax mot svampinfektioner och 3 empirisk behandling av misstänkt svampinfektion. I den initiala rapporten uppgavs en medianuppföljningstid av 56 dagar i de 13 studier där uppföljningstid var angiven, men någon redovisning av detta finns inte i den senaste uppdateringen.

Den totala mortaliteten var 15,6 procent (544/3 496), baserat på de studier där mortalitet var angiven. Enligt den ursprungliga rapporten förelåg det ingen heterogenitet mellan studierna och ingen skillnad i effekt mellan leukemi- och BMT-patienter. Man kunde inte notera någon signifikant effekt på total mortalitet av profylaktisk eller empirisk svampbehandling om alla preparaten behandlades tillsammans (RR 0,94, CI 0,81–1,10). Det förelåg emellertid klara skillnader mellan de olika preparaten, vilka således lyfts fram i den senaste versionen.

Med amfotericin B-profylax eller empirisk behandling var mortaliteten 47/425 (11,1 procent) medan den i kontrollgruppen var 63/431 (14,6 procent). Den relativa risken för död var 0,72 (CI 0,51–1,02, P=0,06). I de inkluderade åtta studierna hade patienterna behandlats med peroral profylax (1 studie), med lågdos (0,1 mg/kg) intravenös profylax (2), med liposomalt amfotericin B för profylax (2) och empiriskt för misstänkt svampinfektion (3). I de tre studierna i vilka effekten av empirisk behandling med amfotericin B undersöktes, var den

Tabell I. Effekt av olika antimykotiska medel jämfört med placebo på fyra olika effektvariabler. Oddsquot (OR) och 95-percentigt konfidensintervall anges (inom hakparentes anges även antal studier/antal patienter).

| Preparat | Effekt på risk för död | Effekt på risk för invasiv sjukdom | Effekt på risk för kolonisation | Effekt på risk för »rescue therapy« |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Amfotericin B | 0,67 (0,44–1,01) [8/856] | 0,37 (0,19–0,71) [7/723] | 0,42 (0,26–0,70) [3/378] | 0,53 (0,34–0,84) [5/504] |
| Flukonazol | 1,05 (0,80–1,39) [7/1 470] | 0,38 (0,26–0,55) [8/1 539] | 0,34 (0,26–0,43) [6/1 401] | 0,73 (0,59–0,90) [7/1 469] |
| Itrakonazol | 0,79 (0,46–1,38) [2/503] | 0,43 (0,19–0,97) [2/503] | 0,88 (0,49–1,59) [2/503] | 0,63 (0,41–0,97) [1/405] |
| Ketokonazol | 0,96 (0,56–1,64) [4/429] | 1,37 (0,66–2,83) [7/562] | 0,40 (0,28–0,57) [8/626] | 0,73 (0,47–1,14) [6/412] |
| Mikonazol | 1,21 (0,65–2,25) [2/238] | 0,51 (0,20–1,30) [2/238] | 1,44 (0,86–2,41) [2/238] | 1,44 (0,84–2,47) [2/238] |
| Itrakonazol/ketokonazol/amfotericin B | | | 0,31(0,08–1,27) [1/40] | |
| Totalt | 0,93 (0,77–1,12) [23/3 496] | 0,47 (0,36–0,61) [26/3 605] | 0,45 (0,38–0,54) [22/3 186] | 0,73 (0,62–0,85) [21/3 028] |

Antal studier och antal patienter är olika för olika effektvariabler eftersom inte alla sådana studerats för alla patienter i alla studier. OR har använts genomgående i tabellen för att få den fullständig. Götzsche och Johansen använder i den senast uppdaterade versionen av rapporten relativ risk (RR), då man anser detta vara mer korrekt. Emellertid finns inte RR för alla preparat och effektvariabler, och skillnaderna mellan OR och RR är små. Fetstil för OR anger signifikant effekt. För amfotericin B:s effekt på risken för död har fetstil använts eftersom Götzsche och Johansen anser att effekten får anses dokumenterad.

sammanlagda OR (finns bara i den ursprungliga rapporten, RR ej beräknad) 0,67 (CI 0,33–1,38), men antalet dödsfall bara 15 vs 20. Beträffande övriga preparat kunde ingen effekt på risken för död noteras (Tabell I).

Enligt den ursprungliga analysen var den totala effekten av givna antimykotika en mycket signifikant ($P < 0,00001$) effekt på risken för invasiv svampinfektion både med metaanalysens definition (OR 0,47, CI 0,36–0,61) och med författarnas egna definitioner (OR 0,43, CI 0,32–0,57). Amfotericin B, flukonazol och itraconazol uppvisade en effekt av jämförbar storleksordning på risk för invasiv svampinfektion och risk att »rescue therapy« skulle behöva användas (Tabell I). Med amfotericin B, flukonazol och ketokonazol sågs en påtaglig reduktion av risken för kolonisation med svamp. Mikonazol saknade effekt avseende alla fyra studerade effektvariabler.

Metanalysens konklusion och diskussion

Författarna diskuterar vilka felkällor och vilken risk för fel-tolkningar som kan föreligga. De framhåller total mortalitet som viktigaste effektvariabel. Författarna har avstått från att registrera död i svampinfektion eftersom man ansett att detta är mer osäkert och mindre relevant än total mortalitet, en uppfattning som vi delar. Död i svampinfektion kan vara associerad med död av andra orsaker. Uppföljningstid och sätt att registrera mortalitet varierade påtagligt mellan de olika studierna. Beträffande en studie föreligger till och med diskrepans mellan data rapporterade i ett konferensabstrakt och i den slutliga rapporten på grund av ändring av uppföljningstiden.

Informella interimanalyser, utan klara regler för hur resultaten av dessa skulle användas, tillämpades i flera studier, vilket kan medföra risk för fel. Interimanalyser rapporteras också bristfälligt. Publiceringsbias har troligen förekommit. En studie med flukonazol stoppades t ex av okänd anledning under studiens gång och inga resultat blev publicerade. Resultat i sammanfattningar till kongresser och i de slutliga rapporterna skilde sig i några fall. Försök till kontakt med författare och företag gav inte alltid klarhet. Speciellt företagets påtagliga ovillighet till samarbete för att få fram så korrekta resultat som möjligt till grund för denna typ av metaanalys är nedslående.

Författarna anser att intravenöst amfotericin B är det enda läkemedel som bevisats kunna reducera den totala risken för

att avlida och att det därför är det preparat som bör föredras för profylax och empirisk behandling. Beträffande övriga preparat anser man inte att det föreligger tillräckligt med data för att bedöma deras värde.

I diskussionen för författarna i resultaten från tre stora, nyligen publicerade studier i vilka man jämfört liposomalt amfotericin B (AmBisome) med konventionellt. Denna analys har blivit föremål för en egen Cochrane-rapport [11]. Totalt förekom 118 dödsfall i dessa tre studier, och den relativa risken för död var efter behandling med liposomalt amfotericin B 0,74 (CI 0,52–1,07) jämfört med konventionellt amfotericin B. Författarna har kombinerat resultaten från denna metaanalys [11] med den här refererade analysen, där ju konventionellt amfotericin B jämförts med placebo eller med ingen terapi [10]. Man erhåller på detta sätt en relativ risk av 0,71 (CI 0,56–0,91) och beräknar därifrån att man skulle behöva behandla 25 patienter med intravenöst amfotericin B för att rädda ett liv.

Någon effekt av flukonazolprofylax på den totala mortaliteten kunde inte påvisas trots att denna del av metaanalysen är den största med totalt 1 539 inkluderade patienter. I alla studierna användes hög dos, 400 mg per dag. Rescue therapy med amfotericin B vid misstanke om svampinfektion användes totalt sett oftare i de obehandlade grupperna (OR 0,73, CI 0,62–0,85). Beslut att inleda behandling med ett nytt svampmedel kan naturligtvis påverkas av förekomst av oral candidiasis eller fynd av svamp i odlingar, vilka enligt studiens resultat var vanligare hos kontroller. För tidigt startad rescue therapy i kontrollgruppen skulle kunna medföra att en effekt av flukonazol på mortalitet förbisågs. Detta anser författarna inte vara troligt och anför en registrerad effekt på mortalitet i de studier där amfotericin B jämförts med placebo trots att rescue therapy startades lika tidigt i kontrollgrupperna i dessa studier som i flukonazolstudiernas kontrollgrupper.

Författarna diskuterar möjligheten av att det skulle föreligga andra effekter av imidazolpreparat. Man framhåller att ketokonazol befunnits vara immunsupprimerande och förenat med ökad frekvens bakteriemi i tre olika studier (totalt 70 vs 45 jämfört med placebo i två studier [13, 14], 20 vs 15 procent i den tredje [15]). Möjligen skulle detta kunna vara en klasseffekt för denna grupp av svampmedel: beträffande flukonazol förelåg i två studier bakteriemi i 42 vs 23 fall [16, 17]

och beträffande itraconazol i 47 vs 31 [18]. Flukonazol har också associerats med ökad risk för transplanterat kontra värd-sjukdom (GVHD) och organsvikt med 44 vs 23 dödsfall [19] och 102 vs 85 fall av GVHD [20]. I Goodmans studie förelåg ingen skillnad i total mortalitet mellan flukonazol och placebo, men en signifikant skillnad i död i invasiv svampinfektion (1 vs 10, $P=0,01$), vilket enligt Götzsche och Johansen innebär att död av andra orsaker faktiskt var signifikant vanligare bland dem som fått flukonazol än bland dem som fått placebo (54 vs 36, $P=0,04$).

I den här refererade metaanalysen befanns amfotericin B och flukonazol ha jämförbar effekt vad avser reduktion av risken för invasiv svampinfektion. Författarna påpekar att effekten av dessa två preparat jämförts i mer än ett dussin studier, men att det ändå är det svårt att uttala sig om huruvida det föreligger någon skillnad mellan dem. Författarnas försök att sammanställa resultaten i en metaanalys försvårades avsevärt av studiernas uppläggning [21, 22]. I de flesta av studierna har man använt peroralt amfotericin B, som inte absorberas från gastrointestinalkanalen. Vidare har i tre stora studier resultaten för amfotericin B kombinerats med dem för nystatin, som förefaller sakna effekt.

Effekten av olika preparat på kolonisation diskuteras inte.

Kommentar

Osäkra svar på viktiga frågor

I de versioner som har publicerats före den senaste uppdateringen i augusti 2000 [9] ville Götzsche och Johansen avfärda den utbredda uppfattningen att tidigt insatt antimykotisk behandling skulle vara avgörande för prognosen vid neutropen feber som inte svarat på bredspektrumantibiotika. Denna slutsats baserades på resultaten från hela metaanalysen inkluderande alla de olika preparaten. Författarna bortsåg från den redan då iakttagna effekten av amfotericin B och ansåg att svampbehandling skulle användas endast vid diagnostiserad infektion.

I den senaste versionen [10] framför författarna att intravenöst amfotericin B är det enda preparat som visats reducera risken för död i svampinfektion och därför är det preparat som bör användas för profylax och empirisk behandling. Beträffande övriga preparat anser man att det inte föreligger tillräckligt med data. Författarna framhåller att effekt av amfotericin B profylaktiskt eller vid empirisk terapi påvisats i alla publicerade studier utom en. Effekten av amfotericin B är emellertid inte så lätt att värdera. I den här refererade metaanalysen inkluderades en studie med peroralt preparat (som inte absorberas – det är alltså ett helt annat koncept), två profylaxstudier med lågdos amfotericin B (0,1 mg per kg), en profylaxstudie med liposomalt amfotericin B samt tre studier med användning av preparatet för empirisk behandling. I diskussionen för författarna så i resultaten från tre studier i vilka konventionellt amfotericin B jämförts med liposomal beredning (AmBisome) [23-25]. Kombinationen av alla dessa studier används för att beräkna att 25 patienter skulle behöva behandlas med intravenöst amfotericin B för att rädda ett liv. Denna siffra måste betraktas som osäker.

Författarnas slutsats att amfotericin B bör användas för empirisk behandling vid misstänkt svampinfektion är emellertid i linje med den allmänna uppfattningen och den idag använda rutinen på centra där hematologiska maligniteter behandlas. Underlaget för empirisk användning är dock fortfarande lika begränsat som det varit i tio år: endast tre studier

med ett totalt sett begränsat antal dödsfall [26-28]. Någon signifikant effekt på mortaliteten erhöles inte om bara dessa tre studier beaktades. Användning av empirisk svampbehandling har grundats på trender och subgruppsanalyser i framför allt två av dessa studier [29]. Med hänsyn till bristande diagnostisk precision och hög dödlighet vid etablerad svampinfektion är rutinen tidig empirisk behandling dock fortfarande nödvändig.

Tendensen under senare år har varit att sätta in empirisk behandling mot svampinfektion allt tidigare utan att man har några klara hållpunkter för att detta är motiverat. Nya studier har lagts upp så att man inkluderat patienter för empirisk antimykotisk terapi vid neutropen feber som inte svarat på 3-4 dagars behandling med bredspektrumantibiotika. Man har inte tagit hänsyn till om patienterna trots allt är under förbättring. Hur stor andel av dessa patienter som verkligen har nytta av antimykotisk behandling är okänt. Man får dock hålla med Götzsche och Johansen om att de likartade trenderna i studier som jämför amfotericin med placebo och i studier som jämför liposomalt amfotericin med konventionellt talar för att empirisk behandling mot svamp är berättigad. Vi har dock inte kommit närmare svaret på den viktiga frågan när behandlingen ska sättas in, inte heller hur många som verkligen har nytta av behandlingen. Den senare frågan hänger samman med kostnaden eftersom liposomalt amfotericin B är förenat med betydligt färre biverkningar och sannolikt bättre effekt, men för närvarande till mycket höga kostnader.

Imidazolpreparatens användning är inte lättare att ta ställning till. Miconazol saknar effekt, och ketokonazol är belastat med biverkningar och interaktionsproblem [4]. Dessa preparat används därför inte längre för profylax. Flukonazol används frikostigt som profylax mot svampinfektioner vid neutropeni. En viktig anledning är att man vill reducera risken för symtomgivande mukositer med smärtor och nutritionssvårigheter. För detta ändamål har flukonazol befunnits effektivt, vilket stöds i en metaanalys av behandling av mukositer och orofaryngeal candidiasis [12]. Man vet också att höggradig kolonisation med jästsvamp ökar risken för invasiv infektion [30, 31]. Det är dock störande att man inte kunnat påvisa någon effekt på total mortalitet. Därför har Infectious Disease Society of America (IDSA) inte funnit anledning rekommendera rutinmässig svampprofylax vid neutropeni [2]. Man rekommenderar inte heller profylax med annat preparat annat än i speciella situationer, däremot empirisk behandling med något amfotericin B-preparat vid neutropen feber som inte svarar på antibiotikabehandling. Eventuell negativ effekt av imidazoler kan mycket väl vara dosberoende. Data som kan belysa detta saknas dock. Metaanalysens resultat och övriga tillgängliga data talar troligen mot rutinmässig användning av flukonazol för profylax, men för relativt frikostig användning vid symtomgivande mukositer och vid höggradig kolonisation [3, 6, 12]. Huruvida flukonazol kan vara ett alternativ till amfotericin B-preparationer för empirisk behandling av antibiotikaresistent neutropen feber är ännu oklart, men något stöd ges inte i denna metaanalys även om jämförande studier nu finns.

Fördelen med itraconazol är att preparatet har effekt på mögelsvampar, speciellt Aspergillus, vilket inte flukonazol har. På centra där man har problem med aspergillos kan itraconazol därför vara ett alternativ. I ännu högre grad gäller detta patienter som tidigare haft aspergillos och ska få ny cytostatikakur, då man vet att reaktivering är mycket vanlig i dessa situationer.

Såsom förhoppningsvis framgått föreligger betydande skillnader mellan de studier som inkluderats i den här refererade metaanalysen, framför allt i de undersökta antimykotiska preparatens egenskaper, men även i upplägg och målsätt-

ningar i de olika studierna. De uppnådda slutsatserna måste därför betraktas med viss försiktighet. För kommande studier skulle man önska sig likformig rapportering av dödlighet (författarna har använt 90 dagar när så varit möjligt), inte minst eftersom metaanalyser även framgent får förmodas bidra till utvärderingen av effekter med antimykotika. Meningsfulla metaanalyser är ju särskilt angelägna när det gäller sjukdomar med låg incidens, såsom invasiva svampinfektioner.

*

Pfizer Sverige, som marknadsför flukonazolpreparatet Diflucan Pfizer, har erbjudits kommentera artikeln och har svarat att man inte har några synpunkter på författarnas slutsatser eller kommentarer.

Referenser

1. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:13-24.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25(3):551-73.
4. Björkholm M. Chemoprophylaxis of fungal infections in neutropenic patients. *Ann Oncol* 1994;5(7):571-4.
5. Lortholary O, Dupont B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(3):477-504.
6. Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal [see comments]. *Blood* 1995;86(6):2063-72.
7. Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:95-105.
8. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia [see comments]. *BMJ* 1997;314(7089):1238-44.
10. Gotzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
11. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane review) [In Process Citation]. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
12. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Prevention of oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
19. 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 [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326(13):845-51.
20. 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.
23. 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 [see comments]. *Br J Haematol* 1998;103(1):205-12.
24. 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* [see comments]. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-71.
25. 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(3):711-8.
26. EORTC. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):668-72.
27. Goldstone AH, O'Driscoll A. Early AmBisome in febrile neutropenia in patients with haematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(Suppl 5):S15-7.
28. 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.
30. Martino P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A, Santilli S, Burgio VL, et al. Candida colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989;64(10):2030-4.
31. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis* 1995;21(2):361-9.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Prophylactic and empirical treatment of fungal infection in neutropenic fever
 Report and comment on a meta-analysis

Mats Kalin, Magnus Björkholm
Läkartidningen 2001;98: 1899-1903

Patients treated for cancer with chemotherapy and other cytoreductive therapy often develop serious bacterial, viral, and fungal infections due to B- and T-cell depletion, neutropenia and decreased barrier function of mucosal membranes. In patients with neutropenic fever not responding to broad spectrum antibiotic therapy there is a high risk of fungal infection. In a Cochrane Library meta-analysis of the effect of prophylactic and empirical antifungal treatment, amphotericin B was found to be the only drug affecting total mortality. Fluconazole, ketoconazole and itraconazole affected risk of colonization and invasive infection, but not the total risk of death. We agree with these conclusions, but emphasize that the appropriate time to initiate empirical antifungal therapy is still not settled. We also believe that azoles may be of value in the therapy of symptomatic mucositis.

Correspondence: Mats Kalin, Dept of Infectious Diseases, Medical Division, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (mats.kalin@ks.se)