Koncentrationsmätning (TDM) av antimykotika

Referensgruppen för Antimykotika, RAM, genom

Erik Eliasson, professor, överläkare

Klinisk Farmakologi, Medicinsk Diagnostik Karolinska, Stockholm

Juli 2026

Innehåll	Sida
Inledning	1
Flucytosin	2
Amfotericin B	3
Triazoler	3
Flukonazol	4
Itrakonazol	5
Vorikonazol	6
Posakonazol	8
Isavukonazol	10
Trimetoprim-sulfametoxazol	11
Echinokandiner	13
Sammanfattning	14
Tabell 1	15
Referenser	17

Inledning

Koncentrationsbestämningar av olika läkemedel i blod, serum eller plasma kan vara av stort värde som vägledning för dosering. Det gäller vanligen läkemedel där optimal individuell dos är svår att förstå på grund av uttalad farmakokinetisk variation mellan olika patienter, med frågetecken kring tillräckligt effektiv behandling utan samtidig risk för kraftiga biverkningar. För många antimykotika varierar farmakokinetiken avsevärt beroende på skillnader i antingen peroralt upptag, levermetabolism eller njurfiltration. Som framgår i denna översikt finns det alltså för specifika preparat och patientgrupper god anledning att analysera läkemedelsnivån i plasma/serum. Detta görs numera med högkänslig och specifik metodik baserad på vätskekromatografi i kombination med masspektrometrisk detektion (LC-MS/MS). Nedan följer

en sammanfattning av olika antimykotikas farmakokinetiska egenskaper liksom huvudsakliga indikationer för koncentrationsmätningar i klinisk praxis (även benämnt TDM; therapeutic drug monitoring). För varje preparat ges en mycket kortfattad bakgrund och därpå en mer ingående översikt på farmakokinetiska aspekter och sambanden mellan dos, koncentration och effekt, för att till sist avslutas med instruktioner om koncentrationsmätning och eventuella målområden.

Flucytosin

Allmänt

Flucytosin är ett äldre antimykotiskt läkemedel med begränsad användning och då i regel som kombinationsbehandling med amfotericin B för att undvika resistensutveckling. Flucytosin har ingen antimykotisk effekt i sig, men verkar genom svamp-selektivt upptag och intracellulär omsättning till cytotoxiskt fluorouracil (5-FU) under förutsättning att svampen uttrycker enzymet cytosindeaminas. Det ger god aktivitet mot jästsvampar som *Candida* och *Cryptococcus* (3).

Mindre mängder 5-FU genereras även från tarmfloran varför detta kan detekteras i plasma hos patienter under behandling med flucytosin, dock med avsevärd interindividuell variabilitet och osäker koppling till biverkningsrisk. Fluoropyrimidiner inaktiveras av det polymorfa enzymet DPD, dihydropyrimidin dehydrogenas, som kodas av *DPYD*-genen. Till skillnad mot 5-FU och capecitabin rekommenderas inte DPYD genotypning *inför* behandling med flucytosin eftersom det riskerar fördröja behandlingsstart (svarstid genotypning en vecka). Genotypning kan dock vara av värde vid utredning av patienter som drabbats av benmärgstoxicitet under pågående behandling med flucytosin. Vid redan känd DPD-brist (bärare av två noll-alleler) rekommenderas att behandling med flucytosin undviks (PharmGKB.org). Genotypning av *DPYD* erbjuds idag av flera universitets-sjukhuslaboratorier i Sverige och analysen kommer bli allt vanligare inslag i nya paneler för genomisk diagnostik inom onkologin och resultat därmed finnas tillgängliga i det enskilda fallet.

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Flucytosin har god peroral biotillgänglighet. Det finns en fastställd koppling mellan uppnådd toppkoncentration och risk för benmärgsdepression liksom levertoxicitet, och baserat på kliniska observationsstudier har man definierat ett tröskelvärde för maximala serumkoncentrationer (efter ny dos) som inte bör överskrida 100 μg/mL. Enstaka höga koncentrationer är förmodligen av mindre betydelse (1-5).

Flucytosin elimineras huvudsakligen renalt (halveringstid 3–4 tim vid normal njurfunktion) och dosen måste anpassas efter aktuell njurfunktion (3). Eftersom preparatet regelmässigt används i kombination med erkänt nefrotoxiskt amfotericin B. finns det en stark indikation för koncentrationsbestämning av flucytosin under behandling eftersom exponeringsnivån snabbt förändras vid försämrad njurfunktion. Vanligen använd startdos är 25–50 mg/kg iv x 4 för njurfriska, men detta justeras alltså vid sänkt njurfunktion.

Det har även föreslagits att dalvärdet på plasmakoncentrationen, dvs inför ny dos, kan relateras till antimykotisk effekt, men detta är inte särskilt väl underbyggt med kliniska data utan baseras på *in vitro*-fynd där exponering under 25 μg/mL ökade förekomsten av resistensmutationer (8). För dalvärden rekommenderas därför att plasmakoncentrationen överstiger 20-40 μg/mL pga risken för resistensutveckling liksom risken för subterapeutisk effekt, vid koncentrationer därunder (7). Vid klinisk dosering är det dock relativt vanligt att man finner dalkoncentrationer <25 μg/mL liksom toppvärden> 100 μg/mL (9).

Koncentrationsmätning

Rekommenderas rutinmässigt. Vid peroral behandling avser man fånga toppkoncentration genom provtagning 2 tim efter dosintag (6, 7) och detta brukar kombineras med dalvärdesmätning (inför ny dos). Mätning behöver ofta upprepas under pågående behandling, i synnerhet vid njurpåverkan.

Amfotericin B

Allmänt

Ett klassiskt antimykotiskt läkemedel med brett spektrum, till priset av komplicerad biverkningsprofil med bla njurskador och elektrolytrubbningar.

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Trots koncentrationsberoende effekter mot *Aspergillus* i djurmodeller, med förslaget att Cmax/AUC är den relevanta PKPD-parametern (10) så råder ännu enighet i litteraturen att koncentrationsbestämningar av amfotericin B inte har en plats i klinisk praxis. Farmakokinetiken i plasma/serum anses relativt förutsägbar men relationen till vävnadsnivåer är mer oklar och det diskuteras huruvida den liposomala beredningen har ökad access till infektionshärdar genom lokalt endotelialt läckage (7, 10).

Koncentrationsmätning

Rekommenderas inte och metod saknas inom sjukvården.

Triazoler

Inledning

Triazoler utövar antimykotisk effekt genom att blockera ett svampspecifikt cytokrom P450 (CYP) vilket leder till minskad bildning av ergosterol som annars krävs för att stabilisera svampens cellmembran. Verkningsmekanismen ger tyvärr samtidigt en hög potential för kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner, eftersom leverns läkemedelsomsättande CYP-enzymer

kan hämmas av triazolerna. Det finns många triazoler som har utvecklats för kliniskt bruk men här nedan diskuteras de som är registrerade för systemiskt bruk mot invasiva mykoser; flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, isavukonazol.

Flukonazol

Allmänt

Flukonazol har sedan länge en viktig roll i behandling av jästsvampar, framför allt *C. albicans*. Preparatet är välstuderat med en god dokumentation som även inkluderar klinisk användning på särskilda riskgrupper, tex barn ned till neonatalperioden där varierande njurfunktionsmognad komplicerar individuell dosering, se nedan (13). Det finns en relativt omfattande farmakokinetisk interaktionsproblematik med andra läkemedel genom att flukonazol hämmar metabolismen genom framför allt CYP2C9 och CYP2C19, men även CYP3A4 (se produktresumé Diflucan, Fass.se, samt Janusmed.se).

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Flukonazol har generellt sett en förutsägbar farmakokinetik med hög peroral biotillgänglighet och god vävnadsdistribution (11). Koncentrationer i CNS avspeglar plasma (12). Flukonazol elimineras huvudsakligen renalt i oförändrad form. Över hela dosintervallet (50 - 800 mg) finns ett proportionellt förhållande mellan dos och uppnådd exponeringsnivå i plasma. Dosjustering rekommenderas vid nedsatt njurfunktion. Preparatet är relativt väl tolererat men man bör känna till att flukonazol kan ge QT-förlängning (12).

Halveringstiden är drygt 30 timmar vid normal njurfunktion och ett dostillfälle per dygn är ofta tillräckligt för att säkerställa terapeutisk effekt. Laddningsdos tillämpas. Rekommenderad dosering vid invasiv candidainfektion är 400 mg/d till vuxna, eller 6 mg/kg - vilket även gäller för barn (förutsatt att man tar hänsyn till omogen njurfunktion i neonatalperioden). Inte sällan förekommer högre dygnsdoser (800 mg/d vuxna eller 12 mg/kg barn), ibland mer, vid induktionsbehandling vid särskilt allvarliga tillstånd. Transfer till CNS förefaller god; åtminstone har man funnit jämförbara koncentrationer i plasma och likvor (14). Lägre systemiska nivåer av flukonazol noteras under samtidig behandling med rifampicin liksom under kontinuerlig njurersättningsbehandling (CRRT, särskilt CVVHD) (7).

Data från experimentella djurmodeller på candidemier liksom retrospektiva data från mindre patientstudier indikerar att den genomsnittliga exponeringsnivån över dosintervallet, eller summaexponeringen över dygnet (AUC), i förhållande till svampens MIC (AUC/MIC) är bäst korrelerat till antimykotisk effekt, något som verkar gälla för alla triazoler. Ett dalvärde för plasmakoncentrationen av flukonazol som överskrider MIC är i princip liktydigt med ett AUC/MIC på > 25, vilket har pekats ut som ett målvärde för exponeringsnivån (12, 15, 16) men även ännu högre kvoter (AUC/MIC >100) och motsvarande högre dalvärden (10-15 μg/mL) har diskuterats och vunnit stöd från kliniska data (14).

Koncentrationsmätning

Rutinmässig koncentrationsbestämning av flukonazol rekommenderas inte (10). Analysen kan komma i fråga vid särskilt svårbedömda dosval, tex för patienter inom intensivvården med varierande eller intensiv elimineringskapacitet tex förklarat av kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) liksom ECMO, vid obesitas eller svårvärderade pediatriska fall (10, 17, 18). Provtagning görs inför ny dos, alternativt vid uppskattning av AUC; före dos kombinerat med tex 1, 2, 4 timmar efter ny dos, och helst vid steady state (vanligen cirka en vecka efter insättning eller senaste dosändring). Rapporterade dalvärden hos njurfriska vid upprepad dosering är 13 - 24 μg/mL vid 400 mg/d medan AUC (24 h) på samma dos uppskattas till ca 300 - 450 μg x h/mL vid normal njurfunktion (17, 19).

Itrakonazol

Allmänt

Detta äldre preparat har en bred antimykotisk effekt inklusive hud- och nagelsvampar, liksom mot *Histoplasmos*, *Candida* och *Aspergillus.* Med tillgång till nyare triazoler används itrakonazol allt mindre, delvis förklarat av relativt hög förekomst av biverkningar, framför allt gastrointestinala besvär, leverpåverkan och hudreaktioner.

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Itrakonazol har en varierande peroral biotillgänglighet och svårförutsägbar, mättnadsbar eliminering med betydande inom- och mellanindivids-variation (5). Det finns konsensus kring vilka tröskel-koncentrationer som bör överskridas för att förbättra behandlingseffekt, baserat på retrospektiva kliniska data (5, 7). Biverkningar är tydligt exponeringsberoende men det saknas en tydlig brytpunkt när detta skulle öka i förekomst.

Rekommenderad underhållsdos vid invasiv aspergillos är 200 mg x 2 per os kapsel till vuxna, Av produktresumén framgår att det saknas tillräcklig information för behandling av barn (produktresumé Sporanox, Fass.se) men amerikanska FDA har godkänt en barndos motsvarande 3 - 5 mg/kg/d. Man har alltså noterat stor interindividuell variation i uppnådd plasmakoncentration (20).

Upptaget av itrakonazol från kapselformuleringen varierar alltså stort. Biotillgängligheten ökar i samband med matintag, och är beroende magsäckens pH varför behandling med antacida eller syrasekretionshämmare minskar den perorala biotillgängligheten (Fass.se). En oral lösning finns tillgänglig på licens (https://silonline.silinfo.se) som har bättre peroral biotillgänglighet, oberoende av pH (7). SUBA-itrakonazol är en ny beredningsform med bättre löslighet och peroral biotillgänglighet som har godkänts i USA men inte Europa.

Itrakonazol metaboliseras fullständigt (framför allt till aktivt hydroxiitrakonazol), men ändå relativt långsamt genom CYP3A4/5. Itrakonazol ger upphov till många läkemedelsinteraktioner genom kraftig hämning av flera CYP-enzymer (inklusive CYP3A4/5) liksom läkemedelstransportören P-glykoprotein vilket kan leda till kraftigt förhöjda blodnivåer av andra läkemedel. Enzyminducerande läkemedel som tex rifampicin och vissa antiepileptika kan

däremot sänka koncentrationen av itrakonazol (Se produktresumé Sporanox Fass.se liksom Janusmed.se). Itrakonazol uppvisar hög proteinbindning i plasma och låga totalkoncentrationer kan därför förklaras av lågt P-albumin vilket kan försvåra tolkningen kring behovet av eventuell dosjustering (se nedan under posakonazol).

Koncentrationsmätning

Sammantaget finns det starka argument för rutinmässig koncentrationsmätning av itrakonazol, liksom att detta ofta kan upprepas under pågående behandling. Provtagning rekommenderas före ny dos vid steady state, vilket anses gälla efter en knapp veckas behandling vid användande av laddningsdos men annars ungefär den dubbla tidslängden. Avseende målområde för plasmakoncentrationen kompliceras litteraturen av olika fynd som ofta har att göra med mätmetod och att man inledningsvis använde mikrobiologiska metoder men numera har gått över till LC-MS/MS. Den senare tekniken fokuserar oftast på modersubstansen och att dalvärden för itrakonazol på minst 0,5-1 μg/mL förknippas med både färre genombrottsinfektioner under profylax liksom bättre behandlingsutfall vid aktiv behandling av invasiv sjukdom (5, 7). I analysmetoden som erbjuds i Sverige (Karolinska) ingår även kvantifiering av aktiv hydroximetabolit, men tillhörande bedömningsgrund är ännu oklar.

Vorikonazol

Allmänt

Vorikonazol har sedan ett par decennier varit förstalinjens behandlingsval vid invasiv aspergillos. Systematiska litteraturgenomgångar över koncentrations-effekt-sambandet har ringat in ett terapeutiskt målområde för god behandlingseffekt balanserat mot risken för koncentrationsberoende biverkningar. Problematiken med läkemedelsinteraktioner är relativt bred för vorikonazol, innefattande både ett flertal enzymhämmande- eller enzyminducerande läkemedel som påverkar nivån av vorikonazol, och att många andra läkemedel kan stiga i koncentration om vorikonazol hämmar omsättningen av dessa (produktresumé Vfend, Fass.se liksom Janusmed.se).

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Vorikonazol påminner strukturellt om flukonazol och preparaten delar även vissa farmakokinetiska likheter som hög peroral biotillgänglighet, betydligt lägre proteinbindning än itrakonazol, posakonazol och isavukonazol, liksom hög vävnadsdistribution inklusive passage över blodhjärnbarriären.

Men till skillnad mot flukonazol så elimineras vorikonazol genom lever- och tarmmetabolism, vars kapacitet varierar stort mellan olika patienter, delvis pga genetisk polymorfism i inblandade enzymvägar, framför allt CYP2C19 (19, 23-24). Den metabola kapaciteten är vanligen högre hos pediatriska patienter än vuxna (22, 25) och yngre barn uppvisar därför klart lägre plasmakoncentrationer än vuxna på kroppsvikts-normerad vorikonazoldos, i synnerhet för åldersspannet 2-6 år (26). Koncentrationsmätning rekommenderas för alla pediatriska patienter.

Rekommenderad underhållsdos för barn (2 - 12 år) och ungdomar (12-14 år) med låg kroppsvikt (8 mg/kg x 2 intravenöst eller 9 mg/kg x 2 per os, max 350 mg x 2) är högre än för vuxna (4 mg/kg x 2 eller 200 mg x 2 om patienter väger mer än 40 kg). Enligt produktresumén förväntas barndosen på 9 mg/kg peroralt ge klart lägre plasmakoncentrationer än den rekommenderade iv dosen på 8 mg/kg, vilket sannolikt förklaras av högre första passage-eliminering än hos vuxna, metabolism i tarmvägg och lever (22).

CYP-metabolism kan nedregleras under akut inflammation och det finns ett samband mellan plasmakoncentrationerna av vorikonazol och CRP (27, 28). Dessutom uppvisar denna triazol icke-linjär, mättningsbar kinetik, vilket innebär att dosjusteringar kan ge en oproportionerligt stor påverkan på plasmakoncentrationen (29). Som illustration på detta anges i produktresumén för Vfend att en 50% dosökning (från 200 mg x 2 till 300 mg x 2) kan ge 2,5 ggr högre plasmanivåer (Fass.se).

Eftersom vorikonazol helt elimineras genom levermetabolism förutses inga omedelbara problem vid behandling av patienter med njursvikt förutom att bärarmolekylen i den intravenösa beredningsformen (cyklodextrin, SBECD) ackumulerar. Baserat på experimentella djurdata med betydligt högre exponeringsnivåer av SBECD, har det befarats att denna ackumulering vid njursvikt skulle kunna ge ytterligare njurtoxiska effekter (29), se Fass.se. Detta har dock inte bekräftats i kliniska studier (34). Vid terminal njursvikt (ESRD) har man även förstått att läkemedelsmetabolismen i levern kan försämras (35), men hur just omsättningen av vorikonazol påverkas av ESRD är ännu oklart.

Inom intensivvården förklaras inter- och intra-individuell variabilitet även av andra individuella faktorer. I en systematisk genomgång (30) sammanfattas att avancerad leversvikt (Child-Pugh C) inte oväntat förknippas med högre plasmanivåer, och möjligen ger även hög SOFA score, inflammation/förhöjt CRP liksom högt BMI (men ej TBW) högre koncentrationer. Men biotillgängligheten kan ibland försämras Inom intensivvården med lägre nivåer efter intag peroralt eller genom nasogastrisk sond, jämfört intravenös tillförsel. Kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) förknippas med marginellt lägre plasmanivåer av vorikonazol medan studier på farmakokinetik under ECMO har gett osäkra eller motstridiga resultat (30, 31). I sammanfattning finns multipla förklaringar till varierande farmakokinetik och en mycket stor spridning i uppnådda plasmakoncentrationer på rekommenderade underhållsdoser (32, 33).

<u>Koncentrationsmätning</u>

TDM betraktas numera som ett rutinmässigt inslag vid behandling av *Aspergillus* med vorikonazol (5, 7, 21). Oftast rekommenderas koncentrationsbestämning vid säkerställd steady state (dvs uppnådd jämviktskoncentration), vilket bör gälla cirka 3-4d efter påbörjad behandling. För ultrasnabba metaboliserare (19) lär steady state etableras något tidigare än för andra och oftast då på lägre, potentiellt subterapeutiska koncentrationer. Därför kan man överväga ett tidigt prov efter 2d och där anmärkningsvärt låga värden tidigt skulle signalera för ökat dosbehov. Givetvis bör även tidig koncentrationsbestämning komma i fråga vid misstänkta biverkningar på behandlingen.

Den nu etablerade TDM-rekommendationen är att säkerställa att plasmakoncentrationer innan ny dos (dalvärden) > 1 μg/mL för att optimera effekten mot *Aspergillus* (5, 7). I en metaanalys

gav dalvärden > 1 μg/mL ett OR på 2 för lyckad behandling jämfört lägre koncentrationer (32). I kritiska fall med dålig prognos (tex CNS-infektion eller multifokal/disseminerad sjukdom) har ännu högre målområde förordats (>2 μg/mL) men detta vilar på mer osäker grund (30). Risken för toxicitet, antingen CNS eller lever, ökar med stigande plasmakoncentration även inom målområdet (3). En tydlig brytpunkt där CNS- och leverbiverkningar markant ökar i förekomst är inte tydligt definierad men olika sammanställningar gör gällande att detta kan gälla dalvärden från cirka 5 - 6 μg/mL och högre (29, 32-33) och där dosjusteringar vore motiverade även utan symtom (5).

Posakonazol

Allmänt

Denna triazol har ett kemiskt och farmakologiskt släktskap med itrakonazol och bred antimykotisk effekt mot bla *Aspergillus*, *Zygomyceter* och *Fusarium* (36). Preparatet intog snabbt en ledande plats som profylaxbehandling vid cytostatikainducerad leukopeni eller vid annan grav immunosuppression. Preparatet används även som ett alternativ till aktiv behandling av bland annat *Aspergillus*.

Posakonazol metaboliseras inte av CYP-enzymer och utsöndras till större delen oförändrad till tarmen (38). Potentialen för läkemedelsinteraktioner beskrivs som lägre än för andra triazoler men enzyminducerande substanser som karbamazepin och rifampicin sänker posakonazolnivån genom snabbare konjugering i levern liksom och utpumpning genom P-glykoprotein. Dessutom bör man känna till posakonazol hämmar CYP3A4/5 vilket ökar exponeringsnivåerna för flera andra läkemedel, som tex takrolimus, venetoklax och ibrutinib (produktresumé Fass.se samt Janusmed.se).

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Ursprungligen fanns en stor problematik med varierande peroral biotillgänglighet för den orala suspensionslösningen av posakonazol, med ett upptag från tarmen som var beroende av både flerdosregim och matintag (36, 38). En senare introducerad enterotablett har medfört mer pålitlig behandling pga förbättrat upptag och minst tre ggr högre plasmakoncentrationer (39). För att underlätta individuell dosering av barn 2-18 år har man nyligen utvecklat ett enteropulver som alltså administreras som oral suspension till barn (41). Detta preparat skiljer sig alltså från den ursprungliga orala suspensionen, som är avsedd för vuxna patienter.

Den rekommenderade standarddosen för vuxna är 300 mg/d för både enterotablett och iv infusion. Den fettlösliga substansen uppvisar hög proteinbindning i plasma (98%) men även en avsevärd fördelningsvolym ut i kroppen (38). Vid fetma saknas mer konkreta dosrekommendationer och den tillhörande osäkerheten kring uppnådd plasmakoncentration motiverar koncentrationsbestämning. Ökad distributionsvolym leder till förlängd halveringstid med cirka 50% jämfört normalviktiga (40) och man bör därför förvänta sig längre tid till steady

state vid fetma. Den förlängda halveringstiden, motsvarande på 50-60h, bör beaktas även efter utsättning, då risken för läkemedelsinteraktioner (se nedan) kvarstår längre vid fetma (40).

Optimal dosering för barn är ännu ofullständigt klarlagd. För den intravenösa beredningsformen anges 6 mg/kg (max 300 mg) i produktresumén medan högre doser förekommer i klinisk praxis i relation till uppnådd plasmakoncentration (41). För profylax med enterotabletten anges i produktresumén samma dosrekommendation (300 mg/d) för vuxna och barn ned till 40 kg vikt. I klinisk praxis rapporteras enterotabletten i doser på 4-12 mg/kg (max 300 mg/d) ge adekvata profylaxkoncentrationer hos majoriteten patienter (41).

Ingen dosjustering av posakonazol verkar nödvändig vid njursvikt. Hemodialys/CCRT förväntas inte ge någon signifikant eliminering pga posakonazols höga proteinbindningsgrad och stora distributionsvolym (38). Enligt begränsade data förknippas inte heller ECMO-behandling med signifikant påverkan på plasmanivåer av posakonazol men det förekommer motstridiga uppgifter och TDM rekommenderas ändå för att säkerställa tillräckligt höga nivåer hos dessa svårt sjuka patienter (44).

För den orala suspensionen för vuxna ses *genomsnittlig* exponeringsnivå över dygnet vid steady state på cirka 0,7 μg/mL (OBS motsvarande dalvärden är i många fall något lägre) men med betydande spridning (42). Plasmanivåerna vid behandling med enterotablett är alltså betydligt högre med dalvärden på cirka 2 - 3 μg/mL, men även här noteras avsevärd interindividuell variation (39).

Det bär slutligen tilläggas att för triazoler generellt så förefaller exponeringsnivån över dygnet (AUC) för den fria (ej proteinbundna) koncentrationen i plasma jämfört med patogenens MIC vara bäst PKPD-index, något som bör utnyttjas för att bättre förstå sambandet mellan plasmakoncentration och antimykotisk effekt, läs vidare i (37).

För alla läkemedel med hög proteinbindning i plasma (inklusive itrakonazol, posakonazol, isavukonazol, echinocandiner) så kommer total plasmakoncentration påverkas av albuminnivå. Vid lågt P-albumin blir plasmakoncentrationen lägre utan att den fria koncentrationen behöver påverkas (45). För patienter med lågt P-albumin kan därför låga totalkoncentrationer föranleda omotiverade dosökningar. Just i dessa fall kommer analys av fri koncentration ge bättre vägledning men ännu saknas denna analysteknik för triazoler.

<u>Koncentrationsmätning</u>

Sammanfattningsvis råder ännu viss osäkerhet kring vad som är adekvat koncentration av posakonazol för säkerställande av antimykotisk effekt och i vilka situationer som koncentrationsbestämning bör bli aktuellt. Rekommendationen blir att utföra TDM på särskilda indikationer, tex misstänkt genombrottsinfektion under pågående profylax liksom vid användning av oral suspension som profylax (se fler indikationer i tabellen). Provet tas som dalvärde vid steady state vilket förväntas råda efter en veckas behandling (37).

Ett terapeutiskt målområde för plasmakoncentrationen av posakonazol har ännu inte definierats, men vid en retrospektiv analys av två registreringsstudier på oral suspension fanns ett tydligt samband mellan exponeringsnivå och risken för genombrottsinfektion under profylaxbehandling; en genomsnittlig koncentration kring 0,7 μg/mL (OBS, ej dalvärden) föreföll

vara en brytpunkt med betydligt fler behandlings-misslyckanden därunder (42). I en senare metaanalys på sambandet mellan uppnådd plasmakoncentration och risken för genombrottsinfektion under profylaxbehandling med posakonazol fann man att en koncentration > 0,5 μg/mL mer än fördubblade chansen att lyckas med behandling (46). I denna meta-analys utgjordes koncentrationsdata ffa av dalvärden så det bägge brytpunkterna (0,7 μg/mL respektive 0,5 μg/mL) förefaller jämförbara. Det råder dock kvarstående osäkerhet kring vad som är ett optimalt dalvärde och rekommendationer för både Cmin > 0,5 μg/mL och Cmin > 0,7 μg/mL förekommer som slutsatser i olika sammanställningar (5, 7, 43). Detta exponeringsmål överträffas alltså i regel (men inte alltid) under behandling med enterotabletter. Osäkerheten kring dosval och uppnådd koncentration uppmuntrar till koncentrationsmätning för de flesta barn. Misstänkt genombrottsinfektion under pågående profylax är en stark indikation för koncentrationsbestämning.

Avseende aktiv behandling av pågående infektion råder likaså brist på utfallsdata och därför råder osäkerhet kring vilka dalvärden som bör överträffas. Vanligen anges på lösa grunder att man under aktiv behandling inte bör understiga 1 μg/mL alternativt 1,25 μg/mL inför ny dos (5, 7).

Isavukonazol

Allmänt

Isavukonazol är det senaste tillskottet bland triazoler som används mot invasiva mykoser. Vid normal dosering ges oftast en tillfredsställande marginal i plasmaexponering avseende antimykotisk effekt (49). Isavukonazol genomgår CYP-metabolism till inaktiva metaboliter, se produktresumé Cresemba (Fass.se). Läkemedel som ökar eller minskar den individuella CYP3A4/5-metabolismen kan påverka isavukonazolnivån i plasma, liksom att även denna triazol har en viss potential att påverka omsättningen och plasmanivån av andra läkemedel.

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

Trots hög proteinbindning passerar den fria koncentrationen i plasma in i CNS och samma dosering kan användas vid CNS-infektioner som för andra lokaler. Preparatet utgörs av en prodrug (isavukoniumsulfat) i både den perorala och intravenösa beredningsformen men denna omsätts snabbt till aktiv substans (isavukonazol) som i sin tur har lång terminal halveringstid (56–123 timmar) vilket förklarar varför laddningsdos rekommenderas. Trots laddningsdos verkar steady state etableras först 10-15 d efter insatt behandling. Det är svårt att från en tidig mätning skatta nivån vid steady state men förhoppningen är att framtida farmakokinetiska modelleringstekniker blir mycket användbara här.

Den individuella exponeringsnivån uppvisar dosproportionalitet, och det skiljer inte nämnvärt mellan peroral och intravenös dosering. Dalvärden på ca 3 μg/mL har rapporterats på standarddosen 200 mg x 1, vilket motsvarar AUC 24h kring 100 μg*h/mL (48-49, 51).

I litteraturen hänvisas ofta till rekommendationen att man inför ny dos bör överstiga 1 μg/mL, men detta är dåligt underbyggt. Fas 3-data från 350 patienter visade underhålls-koncentrationer på 3,4 ± 1,5 (SD) μg/mL med relativt låg inom-individsvariation (CV 23%) över tid, och utan koppling till behandlingseffekt eller biverkningar (52). Detta har verifierats i TDM-material (51).

I en mindre studie (hematologisk malignitet, n=19) med upprepad provtagning noterades dock en begränsad men ändå ihållande ökning av individuell koncentration under de första tre behandlingsmånaderna, motsvarande i genomsnitt 0,03 μg/mL/dag (50). I samma begränsade material identifierades ett samband mellan koncentration och biverkningar, ffa GI-besvär. Brytpunkten i ROC-analys skulle vara 5,1 μg/mL med reservation för att detta behöver verifieras i andra studiepopulationer. En annan retrospektiv sammanställning på 110 patienter med *Aspergillus* visade plasmanivåer på 4,6 ± 1,4 (SD) μg/mL (200 mg x 1) och i denna studie noterades något högre koncentrationer hos de med biverkningar grad 2–3 (förekomst <10%), där den presumtiva brytpunkten för högre risk var just 4,6 μg/mL (54).

Koncentrationsmätning

Koncentrationsbestämningar kan övervägas i undantagsfall vid svårvärderat dosbehov eller oväntade behandlingsproblem. OBS elimineringsfasen efter ny dos är polyfasisk vilket gör att plasmaprofilen timmarna efter ny dos är ojämn och opålitlig som representativ bild av exponeringsnivån (50), medan provtagning inför dos ger en bra standardisering.

I sammanfattning syftar plasmakoncentrationsbestämning i utvalda fall till att förstå behovet av dosjusteringar. Provtagningsindikationerna gäller därför tex oförklarad behandlingssvikt, svårtolkad biverkningsproblematik, läkemedelsinteraktioner och signifikant leverpåverkan (14). Påverkan av ECMO och CRRT är ofullständigt studerat men det finns belägg för avsevärd farmakokinetisk variation inom intensivvården med ofta lägre nivåer (44, 52). Liksom för posakonazol (se ovan) kan en låg, total plasmakoncentration framför allt avspegla lågt P-albumin trots ordinär fri/aktiv koncentration i plasma. Låga värden vid lågt P-albumin kan därför riskera leda till omotiverade dosökningar eftersom den fria/aktiva koncentrationen av isavukonazol ändå kan vara adekvat vid lågt P-albumin. Metodutveckling av analys på fri koncentration är prioriterad.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Allmänt

Den rekommenderade behandlingen vid pneumocystispneumoni (PCP) är sedan länge kombinationspreparatet trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) i mycket hög dygnsdos motsvarande 15-20 mg TMP/75-100 mg SMX per kilo och dygn, fördelat på 3-4 doseringstillfällen (53).

Högdosregimen vilar på otillräcklig dokumentation; i allt väsentligt definieras doseringen i två mindre studier på barn, från 1970-talet. I den första jämfördes 4-7/20-35 mg/kg/dygn med

dosen 20/100 mg/kg/dygn och med den lägre dosen dog 2 av 6 och med den högre 2 av14 barn (54). I en efterföljande randomiserad studie valdes därför den högre dosen till 25 barn med cancer, vilket föll ut positivt jämfört med en lika stor grupp som behandlades med pentamidin (55).

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

I den randomiserade studien av Hughes et al. (55) uppmättes högre *topp*koncentrationer hos de som svarade bra på behandlingen och författarna föreslog att ett optimalt 2h-koncentrationsspann vore i storleksordningen 100-150 mg/L (400-600 μmol/L) för SMX och 3-5 mg/L (10-17 μmol/L) för TMP. Dessa tidiga observationer har även fortsättningsvis utgjort målvärden för framgångsrik behandling (59-60), trots begränsade data.

Avseende *dal*värden vid PCP-behandling i högdos rapporterades från tre prospektiva studier (15-23 mg TMP/kg/d och 75-115 mg SMX/kg/d; uppdelat på 3-4 po/iv doser) genomsnittliga Cmin för TMP i spannet 18-27 μmol/L liksom SMX i spannet 600-800 μmol/L (61-63). Spridningen mellan patienter var avsevärd och generell problematik med högdosbehandling är frekventa biverkningar med behov av dosreduktion eller behandlingsavbrott (64-65).

Mindre aggressiv PCP-dosering har därför förordats. SMX-doser närmare 50 mg/kg/d är sannolikt vanliga i modern praxis. I en mindre prospektiv studie (n=11) sågs genomsnittliga dalvärden av SMX på 410 μmol/L respektive toppkoncentrationer på 530 μmol/L (med stor spridning) vid iv dosering 50-75 mg SMX/kg/d i 4-dos. För TMP var motsvarande dalkoncentration på dosen 10-15 mg/kg/d i genomsnitt 18 μmol/L och toppkoncentrationerna kring 25 μmol/L (67). I en aktuell svensk studie på mild-till-måttlig PJP jämfördes doser på TMP 7,5-15 mg/kg/d (37,5-75 mg/kg/d SMX) med >15-20 mg/kg (75-100 mg/kg/d SMX), och slutsatsen blev att behandlingseffekten var god och säker även på den lägre nivån (66).

Vid nedsatt njurfunktion ackumulerar TMP-SMX och dosreduktion blir nödvändig för att undvika ackumulering. TDM kan vara vägledande för dosjusteringar, men viktigt att förstå att koncentrationen av TMP tydligare korrelerar till njurfunktion jämfört SMX. Elimineringen av SMX är företrädesvis genom levermetabolism medan koncentrationerna av SMX metaboliter (som inte mäts i TDM) är beroende av njurfunktion, och troligen har reaktiva metaboliter betydelse för SMX toxicitet. Vid stegrade TMP-nivåer vid njursvikt kan man alltså förmoda att även SMX-metaboliter stiger. Vid god njurfunktion kan man överväga att bara följa SMX-koncentration. SMX-TMP elimineras effektivt vid intermittent hemodialys liksom CVVHDF.

Utöver sänkt njurfunktion bör TDM komma i fråga för andra fall av svårvärderat dosbehov vid högdosbehandling, som tex inom pediatriken eller kraftigt avvikande kroppskonstitution, hemodialys och ECMO.

Koncentrationsmätning

Trots att koncentrationsmätningar har rekommenderats alltsedan *Pneumocystis*-indikationen för TMP-SMX blev godkänd, saknas fortfarande ett tydligt målområde för respektive substans, avseende optimal plasmakoncentration. Bästa PK/PD-index för antimikrobiell effekt (Cmax, Cmin, AUC, T>MIC) har inte definierats för TMP-SMX.

Avseende provtagningstid (i relation till senaste dos) har valet genom åren stått mellan att mäta topp- eller dalkoncentration av TMP-SMX. Rekommendationen är numera att mäta *dalvärde* eftersom tidsintervallet för att fånga en 'äkta' toppkoncentration ofta är väldigt snävt efter en infusion, respektive svårförutsägbart vid peroral behandling. I litteraturen förekommer även olika tidpunkter för att mäta Cmax, vilket allvarligt komplicerar jämförelser mellan olika studier.

Sammantaget från ovan konstateras att en individuell dos av TMP-SMX som ger en plasmakoncentration av SMX på över 600 µmol/L är svår att motivera. En nedre gräns som behöver överskridas för fullgod behandlingseffekt mot pneumocystis är inte tydligt definierad men bedöms vara i storleksordningen 400 µmol/L som dalvärde, eller möjligen lägre (simulering av Anna-Karin Hamberg, Uppsala, ger gränsen 350 µmol/L).

Samtidig analys av TMP är särskilt betydelsefull vid sänkt renal elimineringskapacitet, eftersom den då utgör en känsligare markör för ackumulering än SMX. I publicerade högdos-studier observerades (som redan nämnts ovan) dalkoncentrationer av TMP i spannet 18-27 µmol/L (58-60).

Echinokandiner

Allmänt

Echinokandiner är första-linjens behandling vid candidemier men har även effekt mot andra svampar som *Aspergillus*. De tre etablerade preparaten i denna grupp av antimykotika - kaspofungin, mikafungin och anidulafungin - uppvisar stora farmakologiska likheter. Den terapeutiska platsen för mer långverkande rezafungin är ännu oklar.

Farmakokinetik och sambanden mellan dos, koncentration och effekt

För echhinokandinerna konstateras bland annat minimal peroral biotillgänglighet (intravenös administrering krävs), mycket hög proteinbindning i plasma, eliminering genom icke-CYP-katalyserad levermetabolism (kaspofungin, mikafungin) i kombination med spontan vävnadsnedbrytning, och därför låg risk för läkemedelsinteraktioner (67-68).

För särskilda undergrupper av patienter är farmakokinetisk variabilitet avsevärd men med osäker kliniska betydelse och eventuellt behov av dosjusteringar. Det gäller ffa risken för potentiellt subterapeutiska nivåer hos patienter inom intensivvården, med eller utan CCRT eller ECMO, liksom för patienter med leversvikt och fetma (12, 68). Potentiellt betydelsefulla förluster genom akrylnitritfilter vid CRRT har nyligen diskuterats genom EMA PRAC för kaspofungin, men med förmodad relevans även för andra echinokandiner (69).

Jämviktskoncentration för kaspofungin nås efter ett par veckors behandling hos stabila patienter medan variationen är stor inom intensivvården med Cmax och Cmin-värden motsvarande 4,9-7,4 µg/mL respektive 1-1,7 µg/mL (70-72). Detta är något lägre nivåer än andra patienter och förklaras till stor del av lägre plasma-albumin och ökad distributionsvolym. Frågan är öppen

huruvida mindre dosjusteringar uppåt därför vore av värde. En del av osäkerheten gäller vilken fri koncentration som råder, något som påverkas av albumin och eventuellt även bilirubin (73).

Koncentrationsmätning

Sammanfattningsvis har platsen för TDM/koncentrationsbestämningar för denna klass av antimykotika diskuterats under relativt lång tid men endast nått ett visst stöd för särskilda kliniska situationer och patientgrupper (70).

Numera erbjuds koncentrationsmätning av kaspofungin på Karolinska, men tolkningen av total koncentration i plasma blir särskilt komplicerad vid låga albuminnivåer. Metodutveckling för bestämning av fri koncentration kommer ge mer vägledande information, men detta ter sig i nuläget komplicerat beroende på molekylens materialbindande egenskaper.

I litteraturen anges att den antimykotiska effekten för echinokandiner bäst relaterar till total exponering över dygnet (AUC24h) i relation till patogenens MIC-värde (70, 72). AUC över 24h kan uppskattas från en serie prover taget inför ny dos, strax efter avslutad infusion, liksom tex 3 och 6 timmar därefter. Koncentrationsmätningar gäller idag mest att identifiera patienter med stora avvikelser från förväntade nivåer. Det finns inga tydliga trösklar uppåt som bör undvikas - sambanden mellan plasmakoncentration och ökad biverkningsrisk är inte utredda.

Sammanfattning

Som förväntat skiljer det kliniska behovet av koncentrationsbestämning mellan olika antimykotika och kliniska situationer. Sammanfattningsvis (se även tabell) bör koncentrationsbestämning rutinmässigt ske vid behandling med flucytosin och itrakonazol, liksom alltid övervägas för vorikonazol. Koncentrationsbestämning av trimetoprim-sulfametoxazol bör komma i fråga vid högdosbehandling och då särskilt om njurfunktionen är nedsatt. För posakonazol är koncentrationsbestämning särskilt påkallat vid misstänkt genombrottsinfektion under profylax, men det finns även andra tänkbara indikationer. Analys av flukonazol respektive isavukonazol blir aktuellt endast i undantagsfall. För echinokandiner är TDM-behovet högst osäkert liksom svårtolkat och för amfotericin B finns idag ingen plats för koncentrationsbestämning.

Tabell 1. Platsen för koncentrationsmätning av antimykotika

Antimykotiskt läkemedel	**Koncentrations-bestämning**	**Särskilda analysindikationer**	**Provtagning (plasmarör)**
Flucytosin	Rutinmässigt	-	Före dos och två timmar efter peroralt intag
Amfotericin B	Nej	-	-
Flukonazol	I undantagsfall	a) kontinuerlig njurersättningsterapi b) ECMO c) särskilt svårvärderade fall inom neonatalvården	Före dos alternativt vid AUC-bestämning; före dos (0) och 1, 2, 4 timmar efter dos
Itrakonazol	Rutinmässigt	-	Före dos, men det är inte helt avgörande för bedömning
Vorikonazol	Bör alltid övervägas, och rekommenderas rutinmässigt på särskilda indikationer	a) terapisvikt b) signifikant leverpåverkan c) CNS-toxicitet d) övergång från iv till po behandling e) behandling vid leversvikt f) pediatriska patienter, i synnerhet vid po behandling h) BMI>30 i) ECMO j) läkemedelsinteraktion som förväntas påverka vorikonazol	Före dos
Posakonazol	På specificerad indikation	a) misstänkt genombrotts-infektion under profylax	Före dos, men det är inte helt

		b) profylaxbehandling med oral suspension c) misstanke minskat upptag pga GI-störning tex GVHD d) terapisvikt vid aktiv behandling e) BMI>30 f) ECMO g) läkemedelsinteraktion som förväntas påverka posakonazol	avgörande för bedömning
Isavukonazol	I undantagsfall	a) barn < 6 år b) terapisvikt c) ECMO d) signifikant leverpåverkan e) läkemedelsinteraktion som förväntas påverka isavukonazol	Före dos
Trimetoprim-sulfametoxazol	På specificerad indikation	a) utesluta ackumulering vid högdosbehandling och nedsatt njurfunktion b) svårbedömd biverkningsbild, inte minst vid högdosbehandling c) terapisvikt	Före dos
Echinokandiner	Ej säkerställd plats	a) kontinuerlig njurersättningsterapi? b) ECMO? Metod finns för mätning av total koncentration av kaspofungin i plasma. Utveckling pågår för analys av fri (obunden) koncentration	AUC? Tex 0, 1, 3, 6 timmar efter ny dos?

Referenser

1. Bennett et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 1979;301:126-31.
2. Kauffman & Frame. Bone marrow toxicity associated with 5-fluorocytosine therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1997;11:244-7.
3. Vermes et al., Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity, and drug interactions. J Antimicrob Chemother 2000; 46:171-9
4. Stamm et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. Am J Med. 1987;83:236-42.
5. John et al. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients, Exp Opin Drug Metabolism & Toxicol, 2019;15:881-895
6. Perfect et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2010; 50:291–322
7. Ashbee et al., Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother 2014;69:1162-76
8. Normark & Schönebeck. In vitro studies of 5-fluorocytosine resistance in Candida albicans and Torulopsis glabrata. Antimicrob Agents Chemother. 1972;2:114-21.
9. Pasqualotto et al., Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. J Antimicrob Chemother 2007; 59:791-3Gómez-López, 2020
10. Debruyne., Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. Clin Pharmacokinet 1997;33:52-77Manosuthi et al., 2010
11. Schwarze et al., Administration of fluconazole in children below 1 year of age. Mycoses 1999;42:3-16
12. Boyer et al., Therapeutic drug monitoring of antifungal therapies: do we really need it and what are the best practices? Exp Rev Clin Pharmacol 2024;17:309-321Goodwin & Drew, 2008
13. Hope et al., Therapeutic drug monitoring for triazoles. Curr Opin Infect Dis 2008;21:580-86
14. Playford et al., Management of invasive candidiasis in the intensive care unit. Drugs 2010;70:823-839
15. Kim et al., A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2024;28:326.
16. Guo T et al., The pharmacokinetics of fluconazole in healthy Chinese adult volunteers: influence of ethnicity and gender. J Clin Pharm Ther. 2010;35:231-7.
17. Wiederhold et al., A reference laboratory experience of clinically achievable voriconazole, posaconazole, and itraconazole concentrations within the bloodstream and cerebral spinal fluid. Antimicrob Agents Chemother 2014;59:424-31
18. Ullmann et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018:24 Suppl 1:e1-e38.
19. Wang et al., The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:281-5

20. Weiss et al., CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. J Clin Pharm 2009;49:196-204
21. Theuretzbacher et al., Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. Clin Pharmacokinet 2006;45:649-63
22. Zane & Thakker. A physiologically based pharmacokinetic model for voriconazole disposition predicts intestinal first-pass metabolism in children. Clin Pharmacokinet. 2014;53:1171-82.
23. Zhu et al. Optimization strategies for voriconazole dosing in pediatric populations: integrating therapeutic indications and age-stratified pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother. 2026 Mar 4;70(3):e0116925
24. Gautier-Veyret et al. Optimization of voriconazole therapy for treatment of invasive aspergillosis: Pharmacogenomics and inflammatory status need to be evaluated. Br J Clin Pharmacol. 2021;87:2534-2541.
25. Klomp et al. Inflammation-driven variability in drug metabolism: Insights from voriconazole treatment of HSCT recipients. Br J Clin Pharmacol. 2026;92:2250-2259
26. Brüggeman et al., Therapeutic drug monitoring of voriconazole. Ther Drug Monit 2008;30:403-11
27. Coste et al. Factors affecting voriconazole pharmacokinetic variability in critically ill patients: a systematic review. Crit Care. 2025;29:536
28. Wang et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation modes on voriconazole exposure in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2026 Jan 19;81(2):dkaf501.
29. Trifilio et al., Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. Cancer 2007;109:1532-1535
30. Pascual et al., Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. CID 2008;46:201-11
31. Chastain et al., Precision dosing of systemic antifungals in adults: therapeutic drug monitoring, empiric dose optimization and barriers to implementation. J Antimicrob Chemother 2026; 81: dkag055
32. Luong et al., Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2016;71:1786-99
33. Zhang et al., Trough concentration of voriconazole and its association with central nervous system toxicity in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2026;82:92
34. Neofytos et al, Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. Clin Infect Dis. 2012;54:913-21
35. Yeung et al., Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. Kidney Int. 2014;85:522-8.
36. Torres et al., Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. Lancet Infect Dis 2005;5:775-85
37. Dekkers et al., Therapeutic drug monitoring of posaconazole: An update. Curr Fungal Infect Rep 2016; 10:51-61
38. Lipp. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. Br J Clin Pharmacol 2010;70:471-80
39. Stelzer et al., Posaconazole liquid vs tablet formulation in lung transplant recipients. Mycoses 2018;61:186-94

40. Bruno et al., Clinical Consequences of Altered Drug Disposition in Obesity: Call for Change J Clin Pharmacol, 2023,63 (s2) S25-S34
41. Weerdenburg et al. Posaconazole in paediatric malignancy and haematopoietic stem cell transplant: dosing to achieve therapeutic concentration. J Antimicrob Chemother. 2024;79:1493-1507
42. Jang et al. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2010;88:115–9.
43. Chen et al. Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. BMC Infect Dis. 2018;18:155
44. Jendoubi et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on antifungal pharmacokinetics: A systematic review. Int J Antimicrob Agents. 2024;63:107078.
45. Nix et al., Correction of posaconazole concentrations for hypoalbuminemia. Pharmacotherapy. 2025;45:324-331.
46. Desai et al., Population Pharmacokinetics of Isavuconazole from Phase 1 and Phase 3 (SECURE) Trials in Adults and Target Attainment in Patients with Invasive Infections Due to Aspergillus and Other Filamentous Fungi. Antimicrob Agents Chemother.2016;60:5483-91
47. Schmitt-Hoffmann et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:279-85
48. Gomez-Lopez et al. Observed isavuconazole exposure: 5-year experience of azole TDM from a Spanish reference laboratory. Med Mycol 2023 Aug 2;61(8):myad086.
49. Kaindl et al., Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. J Antimicrob Chemother. 2019;74:761-767
50. Furfaro et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. J Antimicrob Chemother. 2019;74:2341-2346
51. Kosmidis et al. Isavuconazole Therapeutic Drug Monitoring during Long-Term Treatment for Chronic Pulmonary Aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother. 2020;65:e01511-20.
52. Erlebach et al. Low isavuconazole trough levels in critically ill patients with and without extracorporeal membrane oxygenation. Antimicrob Agents Chemother 2025 Jul 23:e0057725.
53. Maschmeyer et al., ECIL 14 guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. J Antimicrob Chemother 2016;71:2405-13.
54. Hughes et al., Treatment of Pneumocystis carinii pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. Can Med Assoc J. 1975;112:47-50.
55. Hughes et al., Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. J Pediatr. 1978;92:285-91.
56. Sattler et al., Trimethoprim-Sulfamethoxazole Compared with Pentamidine for Treatment *of Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. A Prospective, Noncrossover Study. Ann Intern Med. 1988;109:280-7.

57. Lau et al., Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in adults. N Engl J Med. 1976;295:716-8.
58. Blaser et al. Variability of serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole during high dose therapy Infection. 1993;21:206-9
59. Joos et al., Monitoring of co-trimoxazole concentrations in serum during treatment of pneumocystis carinii pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:2661-6.
60. Klinker et al. Drug monitoring during the treatment of AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole. J Clin Pharm Ther. 1998;23:149-54.
61. Thomas et al. Good outcome with trimethoprim 10 mg/kg/day-sulfamethoxazole 50 mg/kg/day for Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV infected patients, Scand J Infect Dis 2009;41(11-12):862-8
62. McDonald et al., On the Treatment of Pneumocystis jirovecii Pneumonia: Current Practice Based on Outdated Evidence. Open Forum Infect Dis 2021;8:ofab545
63. Winston et al., Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. Ann Intern Med. 1980;92:762-9
64. Lau & Young. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in adults. N Engl J Med. 1976;295:716-8.
65. Sattler et al., Trimethoprim-Sulfamethoxazole Compared with Pentamidine for Treatment *of Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. A Prospective, Noncrossover Study. Ann Intern Med. 1988;109:280-7
66. Hammarström et al. Treatment with Reduced-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Is Effective in Mild to Moderate Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients With Hematologic Malignancies. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e1252-e1260.
67. Sucher et al., Echinocandins: the newest class of antifungals. Ann Pharmacother 2009;43:1647-57
68. Albanell-Fernández, Echinocandins Pharmacokinetics: A Comprehensive Review of Micafungin, Caspofungin, Anidulafungin, and Rezafungin Population Pharmacokinetic Models and Dose Optimization in Special Populations. 2025;64:27-52.
69. https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/kaspofungin-undvik-membran-av-polyakrylnitril-vid-kontinuerlig-njurersattningsterapi, nedladdat 20260716
70. Kim et al. Therapeutic Drug Monitoring of the Echinocandin Antifungal Agents: Is There a Role in Clinical Practice? A position Statement of the Anti-Infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Ther Drug Monit 2022;44:198–214
71. Kurland et al., Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients in relation to liver dysfunction: Differential impact of plasma albumin and bilirubin levels. Antimicrob Agents Chemother. 2019 May 24;63(6). pii: e02466-18.
72. Mainas et al. Comparative pharmacokinetics of the three echinocandins in ICU patients. J Antimicrob Chemother. 2020;75:2969-2976.