

PEDOMAN DALAM PENANGANAN KANDIDIASIS

Jadeny Sinatra¹, Jekson Martiar Siahaan²

^{1,2}Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

ABSTRACT

Candida species is an important cause of nosocomial infection that lead to death and prolonged hospital stay. The number of immunocompromised patients, at greater risk of fungal infection, treated in intensive care units (ICUs) has increased considerably. The widespread use of invasive monitoring, therapeutic equipment and treatment with broad spectrum antibiotic increases the risk of fungal colonization and infection. An acute awareness of the increasing incidence of Candida as a pathogen and of the associated morbidity and mortality is necessary. Guidelines management of candidiasis by Infectious Disease Society of America (IDSA) in 2009 previously, was revised. There have been new data pertaining to diagnosis, prevention, and treatment for proven or suspected invasive candidiasis, leading to significant modification in treatment recommendations, which released in 2016. This article provides a summary of the most recent guideline for the management of candidiasis.

Keywords: candidia, candidiasis, nosocomial infection, intensive care units, guidelines, treatment

1. PENDAHULUAN

Spesies *Candida* merupakan penyebab penting infeksi nosokomial yang menyebabkan kematian dan lama rawat menjadi lebih lama. Kandidemia didefinisikan sebagai adanya spesies *Candida* dalam darah.

Infeksi dari kandida dapat menimbulkan gejala penyakit yang bermacam-macam dari infeksi superfisial dan mukosa sampai ke penyakit invasif yang berkaitan dengan kandidemia dan keterlibatan metastasis ke organ. Survey terbaru prevalensi dari berbagai center mengidentifikasi spesies kandida sebagai penyebab terbanyak infeksi patogen di darah (Magill *et al.*, 2014). Diantara pasien dengan kandidemia dan kandidiasis invasif, spesies kandida non *albicans* yang mempunyai persentase isolasi hampir mencapai 50% (Wisplinghoff, 20014). Kandidemia menyebabkan hampir 47% angka kematian (Wisplinghoff, 2004; Morgan *et al.*, 2005) dan menjadi lebih tinggi pada pasien dengan syok sepsis (Kollef 2012).

Pasien dengan defisiensi imun yang mempunyai faktor risiko lebih terhadap infeksi jamur semakin banyak terdapat di *intensive care*

units (ICU). Penggunaan alat monitor yang invasif dan terapi juga meningkatkan risiko kolonisasi jamur dan infeksi jamur. Penggunaan antibiotika yang semakin luas dapat mensupresi flora normal kuman di saluran pencernaan, sehingga menimbulkan pertumbuhan kandida di saluran pencernaan, sehingga dapat menimbulkan infeksi sistemik yang dapat menimbulkan kematian (Vincent, 2001). Hal ini menimbulkan tantangan untuk mengetahui epidemiologi, diagnosis dan terapi yang direkomendasikan untuk infeksi kandida.

Distribusi spesies menjadi tantangan yang signifikan, terutama di geografi, variabilitas dari pusat ke pusat, dan dari unit ke unit sesuai dengan spesies kandida patogen (Pfaller *et al.*, 2012). Kandidiasis bukan hanya satu, namun mempunyai berbagai macam spesies yang mempunyai karakteristik unik, yang dapat menimbulkan penyakit invasif, virulensi dan kepekaan anti jamur.

Ada minimal 15 spesies *Candida* yang menyebabkan penyakit pada manusia, namun >90% yang menimbulkan penyakit disebabkan oleh 5 pathogens diantaranya *C. albicans*, *C. Glabrata*, *C.*

Tropicalis, C.parapsilosis, dan C.krusei. Masing-masing organisme ini mempunyai potensial virulensi yang unik, susceptibilitas antijamur dan epidemiologi, secara keseluruhan infeksi dari organisme ini secara signifikan dianggap sebagai kandidiasis invasif (Pappas *et al.*,2016).

Penelitian kontrol trial yang sudah dilakukan memperlihatkan bahwa tidak ada terapi yang lebih dominan dari terapi lainnya (Pappas *et al.*,2016; Rex *et al.*,1994). Penelitian ini dapat berbeda dengan kenyataan. Misalnya penggunaan amphotericin B dengan fluconazol kurang efektif dibandingkan dosis tunggal fluconazol 800 mg/hari pada pasien dengan kandidemia (Rex *et al.*,2005). Penggunaan kombinasi jarang digunakan pada praktek sehari-hari, ditambah adanya golongan echinocandin yang aman dan merupakan alternatif yang efektif. Voriconazol walaupun dapat digunakan untuk kandidemia bersamaan dengan AmB dan fluconazol namun jarang yang menggunakan voriconazol karena lebih berpotensi toksistas dan sedikit keuntungannya dibandingkan obat lainnya (Kullberg *et al.*,2005).

Echinocandin menjadi terapi yang disukai untuk kandidemia dan kandidiasis invasif dengan pengecualian pada susunan saraf pusat, mata dan infeksi saluran kencing. Hal ini dikarenakan profil yang aman, nyaman, aktifitas fungisida yang cepat, dan munculnya spesies kandida yang resisten terhadap golongan azol.

Pedoman penanganan kandidiasis menurut Infectious Disease Society of America (IDSA) tahun 2016 ini memuat metode sistematis berdasarkan grading dari kualitas bukti (sangat rendah, rendah, sedang dan tinggi) dan kekuatan dari rekomendasi (lemah atau kuat). Pedoman ini tidak bermaksud untuk menggantikan penilaian klinis dalam penanganan pasien (Pappas *et al.*,2016) Pedoman ini merupakan perbaikan dari pedoman IDSA sebelumnya tahun 2009.

2. TINJAUAN PUSTAKA EPIDEMIOLOGI

Perkembangan infeksi jamur saat ini semakin meningkat, terutama sejak penyakit HIV/AIDS menjadi kasus infeksi secara global. Dalam dekade terakhir ini, infeksi jamur menarik perhatian terutama munculnya mikosis

oportunistik dan mikosis nosokomial sebagai penyebab angka kesakitan dan kematian.

Infeksi jamur pada manusia dibagi berdasarkan pendekatan anatomi, infeksi jamur endemik dan infeksi jamur oportunistik (HIV/AIDS, leukemia, limfoma maligna dan transplantasi organ). Pendekatan anatomi infeksi jamur terdiri infeksi mukokutaneous dan infeksi intraabdomen. Infeksi mukokutaneous dapat menyebabkan morbiditas serius, namun jarang menimbulkan kematian. Sedangkan infeksi jamur organ melalui penyebaran secara sistemik dapat menyebabkan penyakit berat dan dapat mengancam nyawa (Lardo,2013).

Kandidiasis, merupakan infeksi oportunistik jamur dengan insidens tertinggi. Kandida merupakan flora normal yang dapat beradaptasi untuk hidup pada manusia (saluran cerna, saluran urogenital dan kulit). Saat ini Kandida merupakan infeksi nosokomial terbanyak dengan insidensi yang meningkat di USA dan Eropa. Sebagai patogen nosokomial, menurut hasil studi populasi secara aktif memperlihatkan adanya kasus kandidemia pada fasilitas pelayanan kesehatan rawat jalan. Hal ini menunjukkan bahwa kandida tidak hanya terdapat pada pasien perawatan kritis. Walaupun pertumbuhannya meningkat di rumah sakit, kandidemia secara bermakna lebih jarang ditemukan pada kelompok pasien dengan risiko tinggi. Menurut penelitian, insidensi kandidemia memperlihatkan adanya peningkatan spesies non albican dari kandida. Hal ini terjadi oleh meningkatnya penggunaan flukonazol. C. Parapsilosis adalah spesies candida kedua terbanyak di bagian selatan Eropa sedangkan C.Glabrata sebagai penyebab kandidemia kedua terbanyak di bagian Eropa lainnya seperti Perancis, Jerman dan Inggris. Perbedaan spektrum dari kandidiasis invasif berhubungan dengan perbedaan tipe pasien yang diobati, yang terdapat di masing-masing pusat pengobatan dan memerlukan penggunaan pendekatan klinik yang berbeda (Osorio,2008).

PATOGENESIS

Patogenesis infeksi jamur dapat dimulai melalui jaringan ekstraselular maupun dalam fagosit. Kulit yang tidak intak/ atau terdapat lesi

merupakan *port de entry* infeksi jamur. Respon imun yang pertama kali berperan terhadap infeksi jamur adalah *cell-mediated-immunity (CMI)* yang bersifat protektif dengan menekan reaktivasi infeksi jamur tanpa bergejala dan mencegah terjadinya infeksi oportunistik. Respon *cell mediated immunity (CMI)* dapat menginduksi terbentuknya granuloma. Granuloma dapat terbentuk oleh berbagai penyakit sistemik, misalnya pada koksidioidomikosis, histoplasmosis dan blastomikosis. (Naronudin *et al.*,2007).

Respon imun yang terjadi berikutnya adalah respons imun terhadap mikroorganisme ekstraseluler dan respons imun terhadap intraseluler fakultatif. Respons imun seluler merupakan mediator utama dalam perlawanan terhadap infeksi jamur. Sel T CD4+ dan CD8+, respons sel TH1 merupakan respons yang protektif, sedangkan respons sel Th2 dapat merugikan host. Oleh karena itu, inflamasi granulomatosa sering menjadi penyebab kerusakan jaringan pada host yang terinfeksi jamur intraseluler (Naronudin *et al.*,2007).

MANIFESTASI KLINIS

Sebelumnya, infeksi jamur jarang ditemukan, disebabkan karena diagnosis yang sulit, dengan pilihan terapi yang terbatas, sementara terapi yang tersedia bersifat toksik. Saat ini kasus infeksi jamur lebih sering terjadi, tetapi masih sulit dalam mendiagnosis namun mulai muncul berbagai pilihan pengobatan yang kurang toksik. Diagnosis definitifnya adalah dengan kultur darah, namun seringkali terlambat. Sebagai alternatif, penilaian dapat dilakukan dengan didasarkan pada gambaran klinis, infeksi yang terjadi yang dikombinasikan dengan faktor resiko dengan adanya kolonisasi pada tempat awal terjadinya infeksi serta data epidemiologis yang ada. Dengan demikian dapat dilakukan upaya intervensi, tanpa menunggu hasil kultur (Naronudin *et al.*,2007; Lardo,2013).

3. PEMBAHASAN FARMAKOLOGI OBAT ANTI JAMUR

Obat anti jamur sistemik efektif untuk terapi kandidiasis invasif mempunyai 4 golongan

utama : golongan polyenes (amphotericin B deoxycholat, liposomal AmB, kompleks lemak AmB [ABLC], dan amphotericine B colloidal dispersion [ABCD]), golongan triazol (fluconazol, itraconazol, voriconazol dan posaconazol), golongan echinocandins (caspofungin, anidulafungin, dan micafungin) dan flucytosin (Pappas *et al.*,2016).

Amphotericin B

Preparasi yang paling sering adalah AmB deoxycholat. Tiga formulasi lipid dari AmB yang dikembangkan dan disetujui penggunaannya pada manusia adalah ABLC, ABCD dn liposomal AmB. Obat-obat tersebut mempunyai aktifitas spektrum yang sama dengan AmB deoxycholat, namun dosis harian dan profil toksisitas berbeda untuk masing-masing. Ketiga formulasi lemak AmB mempunyai farmakologi yang berbeda dan tidak boleh diubah tanpa pertimbangan. Nefrotoksitas merupakan komplikasi tersering dengan penggunaan AmB deoxycholat, menyebabkan gagal ginjal akut sampai 50% populasi dan menyebabkan tubular asidosis dengan gangguan elektrolit pada sebagian besar pasien (Girmenia,2001; Wingard *et al.*,1999). Formulasi lemak dari AmB lebih mahal daripada AmB deoxycholat namun kurang nefrotoksik (Safdar *et al.*,2010; Walsh,1998)

Triazol

Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol dan spektrum triazol yang terbaru isavuconazol, mempunyai aktifitas yang mirip dalam melawan spesies *Candida* (Pfaller,2011). Golongan azol mempunyai aktifitas yang kurang dalam melawan *C.glabrata* dan *C.krusei* dibandingkan golongan kandida lainnya. Golongan azol bekerja menghambat enzim cytotkrom P450 (Bruggemann, 20019). Pada penelitian klinis yang luas, fluconazol mempunyai efikasi yang sama dengan AmB deoxycholat dalam terapi kandidemia (Rex *et al.*,1994; Rex *et al.*,2003) dan merupakan terapi standar untuk kandidiasis oral, esofagus dan vagina, demikian juga dengan infeksi saluran kencing (Goldman *et al.*,2005; Sobel *et al.*,2001)

Fluconazol cepat diabsorpsi dengan bioavailabilitas oral hampir 90% dari pemberian intravena (Zimmermann,1994). Penyerapan tidak terganggu oleh makanan, asam lambung atau penyakit. Diantara golongan triazol, fluconazol mempunyai penetrasi yang baik terhadap cairan otak dan vitreus, hampir > 70% konsentrasi di serum (Thaler *et al.*,1995) Sehingga disarankan untuk terapi jamur pada susunan saraf pusat dan mata. Fluconazol mencapai konsentrasi di urin hampir 10-20 kali lipat dari konsentrasi di serum sehingga menjadi terapi utama pada cystitis bergejala (Dodds,2006). Pengeluaran fluconazol di ginjal, sehingga dosis pengurangan perlu dilakukan pada pasien dengan creatinin clearance < 50mL/menit.

Itraconazol hanya terdapat sediaan oral. Hanya bermanfaat untuk pasien dengan kandidiasis mukosa, terutama yang gagal dengan fluconazol (Eichel,1996). Penyerapan di lambung lebih besar dengan bentuk cairan dibandingkan bentuk kapsul. Dosis oral untuk orang dewasa 200 mg 3 kali sehari untuk 3 hari, kemudian 200 mg satu atau dua kali sekali setelahnya.

Voriconazol efektif untuk kandidiasis mukosa dan invasif (Kullberg *et al.*,2005). Digunakan sebagai terapi step-down oral pada kasus dengan C.krusei dan resisten fluconazol, voriconazol sensitif C.glabrata. Konsentrasi voriconazol di otak dan vitreus mencapai >50% dan voriconazol efektif sebagai terapi (Kethireddy,2007). Voriconazol tidak berakumulasi dalam bentuk aktif di urin, sehingga tidak dapat digunakan untuk kandidiasis saluran kencing. Pemberian oral efektif dan tidak dipengaruhi asam lambung, namun efek menjadi berkurang bila disertai makanan (Purkins,2003). Pada orang dewasa dosis rekomendasi untuk kandidiasis adalah dosis awal 400 mg (6 mg/kg) dua kali sehari untuk 2 dosis, dilanjutkan dengan 200-300 mg (3-4 mg/kg) dua kali sehari. Intravena voriconazol merupakan molekul cyclodextrin, setelah dosis awal sebanyak dua kali dengan dosis 6 mg/kg setiap 12 jam, dapat dilanjutkan dengan dosis maintenance 3-4 mg/kg setiap 12 jam. Tidak

direkomendasikan pada pasien dengan creatinin clearance , 50 mL/menit. Sediaan oral voriconazol tidak memerlukan pengurangan dosis pada gangguan ginjal, namun merupakan satu-satunya golongan triazol yang memerlukan pengurangan dosis pada gangguan hepar ringan atau sedang.

Isavuconazol merupakan golongan triazol yang paling bagus dalam melawan kandida (Pappas *et al.*,2016).

Echinocandin

Caspofungin, anidulafungin dan micafungin hanya mempunyai sediaan infus (Chandrasekar,2006). Konsentrasi minimum inhibisi dari echinocandin rendah untuk golongan Candida seperti C.glabrata dan C.krusei (Pfaller *et al.*,2008). Namun ada beberapa kasus baru yang gagal terhadap C.glabrata yang resisten (Pfaller *et al.*,2008). C. Parapsilosis mempunyai MIC yang lebih tinggi, sehingga kurang responsif terhadap golongan echinocandin. Golongan ini dapat digunakan untuk terapi kandidiasis esofagus (Krause *et al.*,2004) dan kandidiasis invasif (Mora-Duarte *et al.*,2002). Pasien nonnetropenik yang mendapat terapi awal echinocandin mempunyai angka kesembuhan lebih besar menurut kesimpulan analisis (Andes *et al.*,2012). Semua golongan echinocandin mempunyai efek samping minimal. Hanya diberikan satu kali sehari melalui intravena (Chandrasekar,2006). Konsentrasi terapi untuk golongan echinocandin sampai hampir ke seluruh organ, kecuali mata, susunan saraf pusat dan urin (Dodds,2006). Eliminasi utama melalui degradasi non enzimatik. Tidak diperlukan dosis penyesuaian untuk gangguan ginjal atau dialisis. Caspofungin dan micafungin sebagian kecil melewati metabolisme hati, namun tidak menjadi substrat untuk cytochrome P450. Caspofungin merupakan satu-satunya echinocandin yang memerlukan pengurangan dosis pada pasien dengan gangguan hati. Dosis intravena untuk kandidiasis invasif adalah caspofungin : dosis awal 70 mg, kemudian 560 mg/hari; anidulafungin: dosis awal 200 mg, kemudian 100 mg/hari; dan micafungin: 100 mg/hari (tidak perlu dosis awal).

Flutycosin

Flutycosin mempunyai efek anti jamur pada hampir semua spesies kandida, kecuali *C.krusei*. Sediaan hanya terdapat di Amerika Serikat dengan oral sediaan. Mempunyai waktu paruh pendek (2.4-4.8 jam) dan dosis yang digunakan 25 mg/kg 4 kali sehari dengan fungsi ginjal yang normal. Penyerapan bagus setelah pemberian oral, hampir 80-90% dan diekskresikan tanpa diubah di urin (Kauffman,2005). Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal. Penetrasi yang bagus terhadap susunan saraf pusat dan mata.

Sering dikombinasikan dengan AmB untuk pasien dengan infeksi berat, seperti kandida endocarditis, meningitis atau endoftalmitis.

Farmakologi pada anak

Farmakokinetik anti jamur antara orang dewasa dan anak-anak mempunyai perbedaan (Lestner,2013). Dosis optimal AmB deoxycholat pada neonatus belum dapat dipastikan, namun dosis yang biasa digunakan adalah 1 mg/kg(Starke,1987). Keamanan, efikasi, konsentrasi maksimal ABLC 2-5 mg/kg/hari serupa antara anak-anak dengan dewasa (Walsh *et al.*,1997).

Clearance flucytosin sebanding dengan glomerular filtration rate. Pada infant dengan berat badan lahir sangat rendah, konsentrasi plasma dapat menjadi tinggi, karena fungsi ginjal yang kurang bagus diakibatkan karena imaturitas (Baley,1990). Sehingga diperlukan pemantauan yang ketat.

Fluconazol cepat dieliminasi pada anak-anak. Dosis 12 mg/kg dapat digunakan pada neonatus dan anak-anak (Lee,1992).

Dosis voriconazol untuk anak-anak lebih tinggi[39]. Untuk mencapai plasma yang sama dengan orang dewasa 4 mg/kg/12 jam, pada anak-anak diperlukan dosis awal intravena 9 mg/kg/ 12 jam, dilanjutkan 8 mg/kg/2 jam (Lestner,2013).

Caspofungin dan micafungin disetujui oleh *US Food and Drug Administration (FDA)* untuk digunakan pada anak-anak. Dosis caspofungin

berdasarkan body surface area daripada berat badan. Dosisnya adalah loading 70 mg/m², dilanjutkan dengan 50 mg/m². Dosis untuk micafungin adalah 2 mg/kg/hari, pada anak-anak <40kg dosis dapat ditingkatkan menjadi 4 mg/kg/hari. Dosis anidulafungin adalah 1.5 mg/kg/hari untuk neonatus dan anak-anak (Benjamin *et al.*,2006).

Farmakologi pada kehamilan

AmB merupakan terapi pilihan untuk kandidiasi invasif pada wanita hamil (Moudgal,2003).

Fluconazol, itraconazol, posaconazol dan isavuconazol harus dihindari pada wanita hamil, terutama trisemester pertama, karena kemungkinan efek ke bayi. Sedikit data penggunaan echinocandin pada wanita hamil, sehingga harus digunakan hati-hati. Flucytosin dikontraindikasikan pada wanita hamil karena adanya abnormalitas janin pada hewan.

TERAPI

Kandidemia non-netropenia

Pada pasien dengan kandidemia non-neutropenia rekomendasi terapi adalah Echinocandin (caspofungin: dosis awal 70mg, kemudian 50mg/hari; micafungin: 100mg/hari; anidulafungin: loading dose 200 mg, kemudian 100mg/ hari) adalah yang direkomendasikan sebagai terapi awal[30]. Fluconazole, intravena atau oral, 800mg (12 mg/kg) dosis awal, kemudian 400mg (6 mg/kg) / hari dapat digunakan sebagai terapi alternatif terhadap echinocandin pada beberapa pasien, termasuk pasien yang kritis dan pasien dengan kandida yang tidak resisten terhadap fluconazol. Test kepekaan terhadap golongan azol direkomendasikan untuk dilakukan pada kasus dimana terdapat isolasi kandida di darah maupun tempat lainnya. Test kepekaan terhadap echinocandin perlu dipertimbangkan pada pasien yang sebelumnya pernah mendapat terapi echinocandin dan yang terinfeksi *C.glabrata* atau *C.parapsilosis*.

Perubahan dari echinocandin ke fluconazol (biasanya dalam 5-7 hari) direkomendasikan untuk pasien dengan klinis yang stabil, terbukti

peka terhadap fluconazol (seperti *C.albicans*) dan kultur darah ulang negatif setelah pemberian awal terapi anti jamur (Vazquez *et al.*,2014). Infeksi yang disebabkan oleh *C.glabrata*, perubahan ke dosis lebih tinggi fluconazol 800 mg (12mg/kg)/hari atau voriconazole 200-300 (3-4 mg/kg) dua kali sehari harus dipertimbangkan pada pasien yang peka terhadap fluconazole atau voriconazol. Formulasi lemak amphotericin B (AmB) (3-5 mg/kg/hari) merupakan alternatif bila ada intoleransi, keterbatasan maupun resistensi terhadap anti jamur lainnya. Perubahan dari AmB ke fluconazol disarankan setelah 5-7 hari pada pasien yang peka terhadap fluconazole, klinis stabil dan hasil kultur ulang setelah terapi anti jamur negatif. Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) dua kali sehari untuk 2 dosis, kemudian 200 mg (3mg/kg) dua kali sehari efektif untuk kandidemia, tetapi kurang menguntungkan dibandingkan fluconazol sebagai terapi awal. Voriconazol direkomendasikan sebagai terapi oral untuk menurunkan dosis pada kasus kandidemia tertentu, misalnya akibat *C.krusei* (Espinel-Ingroff *et al.*,2005).

Semua pasien non-netropenia dengan kandidemia harus mendapat pemeriksaan dilatasi ophthalmologis, yang disarankan dilakukan oleh ahli ophthalmologis dalam waktu 1 minggu setelah terdiagnosa. Kultur darah lanjutan harus dilakukan setiap hari atau selang satu hari untuk menentukan kapan kandidemia hilang. Rekomendasi minimal terapi pada kandidemia tanpa komplikasi metastasis adalah 2 minggu setelah didokumentasikan kandida tidak ditemukan pada darah dan gejala kandidemia membaik.

Pada kasus di mana pasien kandidemia yang terpasang infus sentral / *central venous catheters* (CVCs) disarankan untuk dilepas bila penyebab kandidemia dicurigai berasal dari kateter CVC, namun hal ini tergantung kepada individual masing-masing pasien (Pappas *et al.*,2016).

Kandidemia netropenia

Pasien dengan kandidemia netropenia direkomendasikan echinocandin (caspofungin: dosis awal 70 mg, kemudian 50 mg per hari;

micafungin: 100 mg per hari; anidulafungin: dosis awal 200 mg, kemudian 100 mg/hari) direkomendasikan sebagai terapi awal. Formulasi lemak AmB 3-5 mg/kg/hari, efektif namun kurang menjadi pilihan karena potensial toksisitas. Fluconazol 800 mg (12 mg/kg) dosis awal, kemudian 400 mg (6 mg/kg) / hari, menjadi alternatif pada pasien yang tidak kritis dan belum pernah mendapat terapi azol.

Pada infeksi yang disebabkan *C.krusei*, echinocandin, formulasi lemak AmB, atau voriconazol direkomendasikan. Rekomendasi minimal terapi pada kandidemia tanpa komplikasi metastasis adalah 2 minggu setelah didokumentasikan kandida tidak ditemukan pada darah, gejala yang berhubungan dengan kandidemia telah hilang. Penemuan ophthalmologi terhadap infeksi koroid dan vitreus minimal, sampai sembuh dari neutropenia, sehingga pemeriksaan funduscopik sebaiknya dilakukan 1 minggu setelah sembuh dari neutropenia.

Kandidiasis kronik diseminata (hepatosplenik)

Terapi awal kandidiasis kronik diseminata yang direkomendasikan adalah dengan formulasi lemak Amphotericin B 3-5 mg/kg/hari atau echinocandin (micafungin 100mg/hari; caspofungin 70 mg dosis awal, kemudian 50 mg/hari; atau anidulafungin 200 mg dosis awal, kemudian 100 mg/hari) selama beberapa minggu, dilanjutkan fluconazol oral 400 mg (6mg/kg)/hari untuk pasien yang tidak mempunyai resisten fluconazol[6]. Terapi harus dilanjutkan sampai lesi membaik dengan *imaging* ulang, biasanya beberapa bulan. Penghentian awal terapi anti jamur dapat menimbulkan *relaps*. Bila kemoterapi atau transplantasi sel hematopoetik diperlukan, terapi tetap dilanjutkan untuk mencegah relaps.

Kandidiasis di ICU

Terapi empiris anti jamur harus dipertimbangkan pada pasien kritis dengan faktor risiko kandidiasis invasif atau demam tanpa sebab dan perlu dipertimbangkan berdasarkan penilaian klinis dari faktor-faktor

risiko, penanda untuk kandidiasis invasif, dan atau hasil kultur dari tempat-tempat yang tidak steril. Terapi empiris anti jamur harus dimulai secepat mungkin pada pasien dengan faktor-faktor risiko dan gejala klinis syok sepsis. Terapi yang disarankan pada pasien yang dicurigai kandidiasis non-netropenia di ICU adalah echinocandin (Pappas *et al.*,2016) Fluconazol dapat menjadi alternatif pada pasien yang belum mendapat azol atau kolonisasi bukan spesies *Candida* yang resisten dengan azol. Formulasi lipid Amphotericin B menjadi terapi alternatif bila ada intoleransi terhadap terapi anti jamur lainnya. Pada pasien yang tidak mempunyai perbaikan klinis terhadap terapi empiris anti jamur pada hari ke 4-5 dan pada pasien yang tidak mempunyai bukti kandidiasis invasif setelah pemberian terapi empiris, atau mempunyai pemeriksaan diagnostik bukan kultur yang negatif dengan nilai prediktif yang negatif, perlu dipertimbangkan untuk menghentikan terapi anti jamur.

Kandidiasis neonatus

Pada neonatus, terapi untuk kandidiasis invasif dan kandidemia rekomendasinya adalah Amphotericin B deoxycholate 1mg/kg/hari (Benjamin *et al.*,2006). Fluconazol 12 mg/kg/hari intravena atau oral dapat menjadi pilihan alternatif pada pasien yang belum pernah mendapat profilaksis fluconazol.

Lumbar puncture atau pemeriksaan retina direkomendasikan pada neonatus dengan kultur darah dan atau kultur urin yang positif untuk spesies *Candida*. CT scan atau USG traktus genitourinari, hati dan limpa disarankan untuk dilakukan bila kultur darah positif terhadap spesies *Candida*. Durasi terapi disarankan 2 minggu setelah bebas dari *Candida* dan perbaikan gejala dari kandidemia.

Pada infeksi yang menyerang susunan saraf pusat, terapi awal Amphotericin B deoxycholate 1 mg/kg/hari disarankan. Terapi alternatif adalah liposomal AmB 5 mg/kg/hari. Penambahan flucytosin 25 mg/kg 4 kali sehari, dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak berespon dengan AmB, namun efek samping lebih sering. Pada pasien yang telah respon

dengan terapi awal, sebagai lanjutan terapi pada pasien yang peka terhadap fluconazol, dapat diberikan fluconazol 12 mg/kg/hari,. Terapi harus dilanjutkan sampai gejala klinis dan cairan otak dan kelainan radiologi telah menghilang. Rekomendasi profilaksis di NICU pada nursery dengan infeksi kandidiasis invasif (>10%), fluconazol profilaksis intravena atau oral 3-6 mg/kg dua kali seminggu selama 6 minggu, pada berat lahir < 1000 g direkomendasikan.

Kandidiasis intraabdomen

Terapi empiris anti jamur harus dipertimbangkan pada pasien dengan infeksi abdomen dan faktor risiko untuk kandidiasis, termasuk operasi abdomen beberapa waktu ini, kebocoran anastomosis, atau pankreatitis nekrotik. Pada terapi kandidiasis abdomen, perlu dilakukan *source control*, dengan drainase atau debridemen. Pilihan anti jamur sama seperti terapi candidemia atau terapi empiris untuk pasien non-netropenia di ICU. Durasi terapi ditentukan berdasarkan perbaikan dari *source control* dan klinis (Playford,2006).

Kandidiasis Saluran Pernapasan

Pertumbuhan *Candida* dari sekret pernapasan biasanya mengindikasikan adanya kolonisasi dan jarang membutuhkan terapi anti jamur.

Kandidiasis Endokarditis

Untuk jamur yang berasal dari katup endokarditis, formulasi lemak AmB 3-5 mg/kg/hari, dengan atau tanpa flucytosin 25 mg/kg 4 kali sehari, atau dosis tinggi echinocandin (caspofungin 150mg/hari, micafungin 150 mg/hari, atau anidulafungin 200 mg/hari) direkomendasikan sebagai terapi awal (Cornely *et al.*,2007). Pergantian katup sangat direkomendasikan. Terapi harus diteruskan minimal 6 minggu setelah operasi dan memerlukan durasi terapi yang lebih lama jika pasien mempunyai abses perivalvular dan komplikasi lainnya. Untuk pasien yang tidak dapat melakukan pergantian katup, supresi jangka panjang dengan fluconazol 400-800mg (6-12 mg/kg/hari) direkomendasikan, bila isolasi peka terhadap golongan azol.

Kandidiasis osteomielitis

Fluconazol 400 mg (6mg/kg)/hari untuk 6-12 bulan atau echinocandin minimal 2 minggu dilanjutkan dengan fluconazol 400 mg (6mg/kg)/hari untuk 6-12 bulan adalah terapi yang direkomendasikan (Cornely *et al.*,2007). Pilihan lain adalah formulasi lemak AmB 3-5mg/kg/hari minimal 2 minggu dilanjutkan dengan fluconazol 400 mg (6mg/kg)/hari untuk 6-12 bulan.

Kandidiasis Sepsis arthritis

Fluconazol 400 mg (6mg/kg)/hari untuk 6 minggu atau echinocandin untuk 2 minggu, dilanjutkan dengan fluconazol 400 mg (6mg/kg)/hari minimal 4 minggu adalah terapi yang dikomendasikan. Pilihan lain ada AmB 3-5 mg/kg/hari untuk 2 minggu dilanjutkan fluconazol minimal 4 minggu.

Kandida Endoftalmitis

Semua pasien dengan kandidemia harus mendapat pemeriksaan retina, terutama dilakukan oleh ahli ophthalmologi dalam satu minggu terapi pada pasien non-netropenia bila endoftalmitis terjadi. Untuk pasien dengan netropenia, pemeriksaan mata ditunda sampai netropil membaik.

Kandidiasis Susunan Saraf Pusat

Untuk terapi awal, liposomal AmB 5 mg/kg/hari dengan atau tanpa flucytosin oral 25 mg/kg 4 kali sehari direkomendasikan. Untuk terapi lanjutan setelah pasien respon dengan terapi awal, fluconazol 400-800 mg(6-12 mg/kg/hari) direkomendasikan (Pappas *et al.*,2016). Terapi harus dilanjutkan sampai semua gejala dan tanda dan pemeriksaan cairan otak dan radiologi membaik. Alat-alat yang terinfeksi seperti drain ventriculostomi, shunts, stimulator, alat prostetik rekonstruksi dan biopolimer untuk menghantarkan kemoterapi harus dilepaskan bila memungkinkan.

Kandiduria asimtomatik

Faktor predisposisi harus dihilangkan seperti melepas kateter urin. Terapi dengan anti jamur tidak direkomendasikan, kecuali pasien termasuk

di dalam golongan risiko tinggi untuk pemaparan, seperti pasien dengan netropenia, infant dengan berat badan lahir sangat rendah (< 1500 g), dan pasien yang akan menjalani operasi urologi. Pasien netropenia dan infant dengan berat badan lahir sangat rendah direkomendasikan terapi yang sama dengan kandidemia. Pasien yang menjalani prosedur urologi harus diterapi dengan fluconazol oral 400 mg (6 mg/kg/hari), atau AmB deoxycholate 0.3-0.6 mg/kg/hari untuk beberapa hari sebelum dan setelah prosedur.

Kandida cystitis

Terapi untuk kandida cystitis yang bergejala adalah fluconazol oral 200 mg (3 mg/kg)/hari untuk organisme yang peka terhadap fluconazol, selama 2 minggu. Untuk *C.glabrata* yang resisten terhadap fluconazol, AmB deoxycholate 0.3 -0.6 mg/kg/hari untuk 1-7 hari atau flucytosine oral 25 mg/kg 4 kali per hari untuk 7-10 hari. Untuk *C.krusei* direkomendasikan pemberian AmB deoxycholate 0.3 -0.6 mg/kg/hari untuk 1-7 hari.

Kandidiasis Vulvovaginal

Untuk terapi kandida vulvovaginitis yang tidak berkomplikasi, direkomendasikan pemberian anti jamur topikal. Sebagai alternatif,dapat diberikan fluconazol oral dosis tunggal 150 mg. Untuk kandida vulvovaginitis yang akut, fluconazol 150 mg diberikan setiap 72 jam, dengan dosis total 2-3 dosis (Sobel *et al.*,2001). Untuk *C.glabrata* vulvovaginitis yang tidak responsif terhadap golongan azol, dapat diberikan intravaginal asam borat di dalam kapsul gelatin 600 mg/hari, untuk 14 hari. Alternatif terapi untuk infeksi *C.glabrata* adalah intravaginal suppositoria nystatin 100.000 U/hari untuk 14 hari.

Kandidiasis Oropharing

Untuk kasus ringan, clotrimazole troches 10 mg 5 kali sehari atau miconazol mucoadhesif 50 mg tablet dioleskan di permukaan mukosa diatas fosa kanina diberikan satu kali sehari selama 7-14 hari (Vasquez *et al.*,2010). Alternatif terapi adalah suspensi nystatin (100.000U/mL) 4-6 mL 4 kali sehari, atau 1-2 nystatin pastiles (200.000 U) 4 kali sehari untuk 7-14 hari. Untuk kasus

sedang dan berat, fluconazol oral 100-200 mg/hari, untuk 7-14 hari sangat direkomendasikan (Barbaro,1996). Untuk kasus resisten dengan fluconazol, cairan itraconazol 200 mg/hari atau suspensi posaconazol 400 mg dua kali sehari untuk 3 hari kemudian 400 mg per hari sampai 28 hari direkomendasikan. Alternatif lainnya untuk resisten fluconazol adalah voriconazol 200 mg dua kali sehari atau suspensi AmB deoxycholate oral 100 mg/mL 4 kali sehari.

Kandidiasis Esofagus

Terapi anti jamur sistemik diperlukan. Percobaan diagnostik dengan terapi anti jamur dapat dilakukan sebelum tindakan endoskopi dilakukan. Fluconazol oral 200 -400mg (3-6 mg/kg/hari) untuk 14-21 hari direkomendasikan (Barbaro,1996). Pada pasien yang tidak mampu mentolerasi pemberian obat oral, pemberian fluconazol intravena 400 mg (6 mg/kg) / hari atau echinocandin (micafungin 150 mg/hari, caspofungin 70 mg dosis awal kemudian 50 mg/hari, atau anidulafungin 200mg/hari) direkomendasikan. Setelah pasien mampu mentolerasi pemberian secara oral disarankan untuk mengurangi dosis ke oral terapi dengan fluconazol 200-400mg (3-6mg/kg)/hari.

4. PENUTUP

Infeksi dari kandida merupakan penyebab utama angka kesakitan dan kematian pada manusia, menimbulkan gejala penyakit yang bermacam-macam dari infeksi superfisial dan mukosa sampai ke penyakit invasif yang berkaitan dengan kandidemia dan keterlibatan metastasis ke organ.

Diagnosis definitif adalah dengan kultur darah yang seringkali terlambat. Sebagai penggantinya, penilaian didasarkan pada gambaran klinis, infeksi yang dikombinasikan dengan identifikasi pasien dengan faktor resiko dengan adanya kolonisasi pada tempat awal infeksi serta data epidemiologis, sehingga terdapat kepastian untuk upaya intervensi, tanpa menunggu hasil kultur.

Menurut pedoman penanganan kandidiasis menurut Infectious Disease Society of America (IDSA) tahun 2016, obat anti jamur sistemik

efektif untuk terapi kandidiasis invasif mempunyai 4 golongan utama : golongan polyenes (amphotericin B deoxycholat, liposomal AmB, kompleks lemak AmB [ABLC], dan amphotericine B colloidal dispersion [ABCD]), golongan triazol (fluconazol, itraconazol, voriconazol dan posaconazol), golongan echinocandins (caspofungin, anidulafungin, dan micafungin) dan flucytosin. Penelitian kontrol trial yang sudah dilakukan memperlihatkan bahwa tidak ada terapi yang lebih dominan dari terapi lainnya, namun beberapa obat mempunyai efek samping yang lebih banyak dari yang lainnya, sehingga penggunaannya perlu disesuaikan menurut lokasi infeksi jamur, usia, adanya gangguan hati dan ginjal serta pada kondisi kehamilan.

Penggunaan monitoring invasif di ICU, alat-alat pemantauan dan terapi serta penggunaan antibiotika meningkatkan risiko kolonisasi jamur dan infeksi. Sehingga selain penggunaan obat anti jamur, juga disarankan untuk melepas dan mengganti monitor invasif, alat-alat yang terkontaminasi oleh jamur.

DAFTAR PUSTAKA

- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1110–22.
- Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990; 116:791–7.
- Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Grisorio B, Alcini P, Di Lorenzo G. Fluconazole versus itraconazole for candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Candida esophagitis. Gastroenterology* 1996; 111:1169–77.
- Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections.

- Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:632–8.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84–92.
- Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1441–58.
- Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol* 1997; 50:477–80.
- Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1171–8.
- Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S28–39.
- Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:363–9.
- Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:86–90.
- Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis [in German]. *Mycoses* 1996; 39(suppl 1):102–6.
- Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3884–9.
- Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Martino P. Nephrotoxicity of amphotericin B desoxycholate. *Clin Infect Dis* 2001; 33:915–6.
- Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1473–80.
- Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* 2005; 41(suppl 6):S371–6.
- Kethireddy S, Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3:573–81.
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739–46.
- Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:770–5.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435–42.
- Lardo S. Pendekatan diagnosis dan terapi kandidiasis. *J Indon Med Assoc* 2013; 63:6:236-243
- Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* 1992; 120:987–93.

- Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 1381–95.
- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:1198–208.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020–9.
- Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:540–7.
- Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2:475–83.
- Nasonudin, Hadi U, Vitanata, et al. Diagnosis dan terapi mikosis. Penyakit infeksi di Indonesia solusi kini dan mendatang. Airlangga University Press 2007:427-39.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309–17.
- Osorio JJ, Rivero A, Cisneros JT. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J of Antimicrobial Agents*. 2008;32(Supp,2);S103-9.
- Pappas GP, Kauffman C, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016, 62:1-56
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46:150–6.
- Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69:45–50.
- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74:323–31.
- Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:628–38.
- Purkins L, Wood N, Kleinerma D, Nichols D. Histamine H2-receptor antagonists have no clinically significant effect on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):51–5.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–30.
- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221–8.
- Safdar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B

- lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:236–44.
- Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:363–9.
- Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis* 1987; 155:766–74.
- Thaler F, Bernard B, Tod M, et al. Fluconazole penetration in cerebral parenchyma in humans at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1154–6.
- Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad(R) efficacy and safety (SMiLES). *HIV Clin Trials* 2010; 11:186–96.
- Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014; 14:97.
- Vincent JL. *Candida* infections in surgical intensive care unit patients. Surgical treatment: evidence-based and problem-oriented. Zuckschwerdt 2001.
- Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1944–8.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383–96.
- Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2166–72.
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1402–7.
- Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:147–50.