

DAPHO-retningslinje

Profylakse og behandling af svampeinfektioner hos børn og unge med kræft

Arbejdsgruppens medlemmer: Birgitte Lausen, Nadja Vissing, Ulrikka Nygaard, Katja Harder, Niels Fisker, Karen Bækgaard.

INDHOLD:

- Baggrund
- Profylakse og svampepræparaters dækning
- Mistanke om invasiv svampeinfektion trods evt. svampeprofylakse
- Udredning af mistænkt invasiv svampeinfektion
- Behandling af mistænkt invasiv svampeinfektion
- Behandling af sandsynlig invasiv svampeinfektion
- Behandling af påvist invasiv svampeinfektion
 - Invasiv aspergillusinfektion
 - Invasiv candidainfektion
 - Anden invasiv svampeinfektion
- Monitorering af svampebehandling og anbefalede serumkoncentrationer
- Vigtige interaktioner med azoler
- Tabel 3. Præparater, doseringer og monitorering af svampemidler til børn og unge
- Referenceliste
- Bilag: Fig 1. Behandling af mistænkt invasiv svampeinfektion.

Baggrund

Denne kliniske retningslinje omhandler profylakse og behandling af svampeinfektioner hos børn i behandling for kræft i Danmark. Siden 2011 har børn i behandling for kræft med højrisiko for invasive svampeinfektioner modtaget forebyggende svampebehandling.

Mortaliteten i forbindelse med invasive aspergillusinfektioner er i udlandet opgjort til 50 %. Derfor er det vigtigt at give en svampeprofylakse der beskytter høj-risiko patienter mod både aspergillus og candida, såvel som andre og sjældnere forekommende invasive svampeinfektioner. Endvidere bør man i stigende grad tage hensyn til resistensmønstret blandt svampearterne.

Blandt skimmelsvampe er *Aspergillus fumigatus* den hyppigste årsag til invasiv skimmelsvamp i Skandinavien. *Aspergillus flavus* forårsager sjældnere invasiv infektion, men har nedsat følsomhed for L-Amphotericin B og selekteres derfor frem under profylakse med dette præparat.

Blandt gærsvampe er *Candida albicans* den hyppigste, men til tider ses også *Candida glabrata* og *Candida krusei*, som ikke dækkes af fluconazol.

Aktuelt ses en tiltagende forekomst af invasive aspergillusinfektioner i Danmark idet der hos børn i behandling for kræft på Rigshospitalet siden slutningen af 2017 ses øget forekomst af *Aspergillus flavus* hos børn i L-Amphotericin B profylakse. Nedenstående anbefalingerne giver også forslag til valg af regulær svampebehandling i forbindelse med gennembrud af svampeinfektioner under den forebyggende svampebehandling.

Denne vejledning dækker ikke allogen stamcelletransplantation (særlig vejledning).

Profylakse og svampepræparaters dækning

Patienter, der har høj risiko for at udvikle invasive svampeinfektioner, tilrådes profylaktisk behandling mod både gær- og skimmelsvampe, mens der hos lav-risiko patienter kan overvejes profylakse mod gær (se de enkelte behandlingsprotokoller). Patientgrupper fremgår af tabel 1.

Tabel 1 PROFYLAKSE	
PATIENTGRUPPE	PRÆPARAT
Høj risiko for invasiv svampeinfektion	
AML ALL-HR under induktion og blokbehandling ALL (non-HR) i induktion til dexamethason er udtrappet. Infant ALL under induktion og blokbehandling Patienter med recidiv (AML, ALL og NHL) Non-Hodgkin lymfomer (B-ALL, B-NHL (stadium 3-4), storcellet anaplastisk lymfom (ALCL) Patienter med neutropeni > 14 dage ³	1. Posaconazol I perioder med vincristin ² : Caspofungin eller L-Amphotericin B <i>alternativ</i> 2. L-Amphotericin B
Lav risiko for invasiv svampeinfektion (sporadisk)	
ALL (non-HR) efter induktion Solide tumorer CNS-tumorer Hodgkin lymfom	Ingen rutinemæssig profylakse

¹ Til dexamethason er udtrappet.

² Se afsnit om vigtige interaktioner.

³ Patienter med svær neutropeni og varighed over 14 dage gives profylakse indtil neutrofiltal er stabilt over 0,75-1,0 mia/l

Høj-risiko:

Der kan vælges mellem Posaconazol po, voriconazol po eller liposomalt amphotericin-B (L-AMB) iv x 2/uge (se doser i tabel 3). På afdelinger med høj forekomst af *A. flavus* vælges posaconazol/voriconazol, og i perioder hvor posaconazol/voriconazol er kontraindiceret bruges Caspofungin.

Posaconazol og voriconazol er ligeværdige præparater, men som udgangspunkt anbefales posaconazol pga. lettere dispensering uafhængig af måltider, og formodentlig færre bivirkninger og interaktioner, om end dette ikke er dokumenteret. Posaconazol er dog endnu ikke godkendt til børn og unge under 18 år. Profylaktisk svampebehandling gives normalt indtil marvregeneration efter sidste intensive kemoserie eller blokbehandling. Hos ALL patienter ophører profylakse sædvanligvis ved overgang til vedligeholdelsesbehandling (se i øvrigt anbefalinger i de enkelte behandlingsprotokoller).

Lav risiko:

Ikke-høj-risiko patienter tilrådes evt. svampeprofylakse afhængig af diagnose, behandlingsprotokol og behandlingsfase i henhold til protokol. Svampeprofylakse ophører ved behandlingsophør eller ved overgang til vedligeholdelsesbehandling. Profylakse kan overvejes til børn der tidligere har haft f.eks. stomatitis, øsofagitis og bleadermatitis.

Tabel 2
SVAMPEPRÆPARATERS DÆKNING

Præparat	Skimmelsvamp ¹			Gærsvamp ²	
	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>Zygomyceter</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei, glabrata</i>
L-Amphotericin B	+++	- (+)	+++	+++	+++
Caspofungin	++	++	-	+++	+++
Azoler					
• Posaconazol	+++	+++	++	++	+
• Voriconazol	+++	+++	-	++	+
• Fluconazol	-	-	-	++	-

¹ Skimmelsvampe: *A. fumigatus* er den hyppigste årsag til invasiv skimmelsvamp i Skandinavien. *A. flavus* forårsager sjældnere invasiv infektion, men har nedsat følsomhed for L-Amphotericin B og selekteres derfor frem under profylakse med dette præparat.

² Gærsvampe: *Candida albicans* er hyppigste agens, men til tider også *Candida glabrata* og *Candida krusei*, hvor begge ikke dækkes af fluconazol.

Mistanke om invasiv svampeinfektion

Invasiv svampeinfektion optræder både hos patienter med og uden svampeprofylakse – og mistænkes bl.a. ved

- vedvarende feber eller påvirket almentilstand ≥ 5 døgn, trods bredspektret antibiotika
- vedvarende eller stigende CRP, trods bredspektret antibiotika
- påvirket respiration uden ætiologi, eller lungeinfiltrat på røntgen
- periorbital cellulitis, misfarvning i gane
- symptomer fra CNS, f.eks. kramper eller tegn på forhøjet intrakranielt tryk (f.eks. hovedpine, opkastninger, sløvhed).

Udredning af mistænkt invasiv svampeinfektion

Ved mistanke om invasiv svampeinfektion anbefales følgende udredning, umiddelbart inden eller samtidig med opstart af behandling:

- Bloddyrkning (obs. gærsvampesepsis; *Aspergillus* kan ikke bloddyrkes)
- *Aspergillus* galactomannan antigen i plasma; gentages efter 2 og 4 dage; evt. galactomannan på ekspektorat. Vær opmærksom på at galactomannan har lavere sensitivitet hos børn i skimmelfylakse
- Røntgen af thorax og CT af thorax. Hvis patologisk anbefales BAL (se nedenfor)
- Ultralyd af abdomen, obs. involvering af lever, milt og tarme (trods asymptomatisk patient)
- Serumkoncentrationsmåling (dalværdi), hvis i profylakse med posaconazol (eller voriconazol) og det aktuelle niveau er ukendt

Yderligere diagnostik afhængig af fokus (se figur 1)

- Lungesyntomer eller patologisk CT-thorax: **Bronchio-alveolær lavage (BAL).**

Undersøgelse tidligt i forløbet har høj prioritet mhp. at sikre diagnostisk materiale. BAL-væske undersøges for galactomannan, mikroskopi for hyfer hos patologer og på SSI (særlig blankofor-svampemikroskopi) samt svampedyrkning og -PCR (foruden andre årsager til lungeinfektion) (se evt. bilag VIP BAL immunsupprimerede børn (RH)). Galactomannan i BAL væske har betydelig højere sensitivitet end i blod.

- CNS-symptomer: **MR af cerebrum**
- Bihulesymptomer (hævelse, misfarvning, sekretion): **CT af bihuler**.
Hvis denne er patologisk konfereres med ØNH-læger mhp. **FESS** mhp. udhentning af prøvemateriale og sanering, og der laves **MR af cerebrum** for at udelukke rhinocerebral infektion.
- Øvrige symptomgivende foci (f.eks. ekspektorat eller hudelementer): Svampedyrkning og -PCR. Evt. billeddiagnostik.

Behandling af mistænkt invasiv svampeinfektion (Empirisk)

Empirisk behandling

Ved mistanke om invasiv svampeinfektion (se ovenfor), hvor ætiologi og fokus ikke er kendt (f.eks. feber ≥ 5 døgn trods bredspektret antibiotika), påbegyndes empirisk behandling. Det anbefales, at den empiriske svampebehandling er af anden type end den profylaktiske behandling pga. risiko for resistent gennembrudsinfektion. Tidlig behandling har afgørende betydning for eradikering af infektionen.

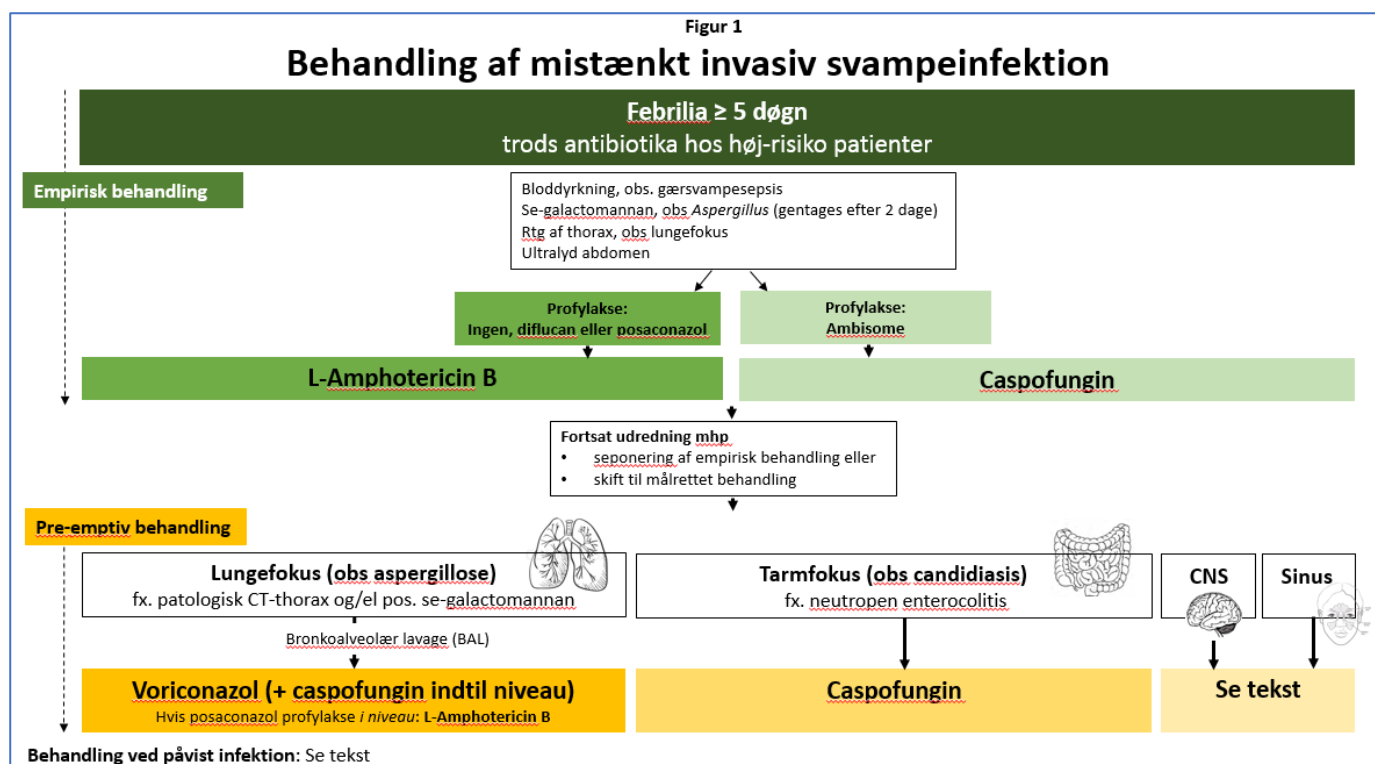
Præparatvalg (figur 1) – se doser i tabel 3:

- Ingen profylakse: L-Amphotericin B
- Profylakse med azol eller caspofungin: L-Amphotericin B
- Profylakse med L-Amphotericin B: Caspofungin

Amphotericin B er den bredeste empiriske behandling, men hvis barnet har været i profylakse med amphotericin B, anbefales præparatskift til caspofungin, der dækker både gær og skimmelsvampe. Caspofungin har dog ringe CNS-penetrans, derfor vælges voriconazol ved særlig mistanke om CNS-infektion (bør konfereres).

Empirisk svampebehandling er sjældent indiceret til patienter, som forventes at have neutropeni i mindre end 10 dage, medmindre andre fund tyder på en invasiv svampeinfektion.

Der tages i løbet af få dage stilling til, om den empiriske behandling skal seponeres eller skiftes til mere målrettet behandling, afhængig af fortsat udredning, fokus og mikrobiologiske fund.



Behandling af sandsynlig invasiv svampeinfektion (Pre-emptiv)

Ved høj mistanke om svampeinfektion, f.eks. infiltrat på CT-scanning og forhøjet galactomannan i blod, men hvor infektionen endnu ikke er dokumenteret, påbegyndes pre-emptiv behandling. Behandlingsvalg afhænger af evt. svampeprofylakse og lokalisation af infektion (figur 1):

Lunger, f.eks. patologisk CT og forhøjet se-galactomannan i plasma. Hvis BAL kan gennemføres indenfor få dage og barnet er stabilt, afventes opstart af pre-emptiv behandling indtil BAL er foretaget, da behandling kan sløre den mikrobiologiske diagnostik. Ætiologien er oftest *Aspergillus*.

- Profylakse med L-Amphotericin B: Voriconazol (+ caspofungin indtil se-voriconazol er i niveau; se afsnittet om påvist *Aspergillus*-infektion nedenfor)
- Profylakse med posaconazol (i niveau): L-Amphotericin B. Hvis posaconazol ikke har været i niveau, kan der vælges voriconazol (+ caspofungin indtil se-voriconazol er i niveau) efter konferencebeslutning.
- **Tarm**, f.eks. ved neutropen enterocolitis eller svær pancreatitis med vedvarende feber. Hvis årsagen er svamp, da er det oftest *Candida*. Caspofungin (L-Amphotericin B ved profylakse med caspofungin?)

CNS, f.eks. ved patologisk MR-scanning eller oftalmoskopi

- Profylakse med L-Amphotericin B: Voriconazol.
- Profylakse med posaconazol (i niveau): L-Amphotericin B i høj dosis

Bihuler, f.eks. ved periorbitalt ødem eller misfarvning i gane. CT af bihuler og evt. FESS gennemføres før behandlingen påbegyndes. Ætiologien er hyppigst *Aspergillus* og mucorales (resistente for voriconazol og caspofungin), samt bakteriel infektion (*Pseudomonas*).

- Profylakse med L-Amphotericin B: Suppleres med Posaconazol, L-Amphotericin B øges til 5 mg/kg
- Profylakse med posaconazol: Suppleres med L-Amphotericin B, 5 mg/kg

Behandling ved påvist invasiv svampeinfektion (Proven)

Invasiv *Aspergillus* infektion

Dokumenteret histopatologisk aspergillose eller positiv dyrkning/aspergillus-specifik PCR eller højsignifikant galactomannan. Behandlingen afhænger af resistenssvar og hvis dette ikke kendes, da af profylakse og påviste species. Drøft med infektionspædiater, mikrobiologisk afdeling og/eller SSL.

- **Voriconazol** iv eller oralt
 - førstevalg ved azolfølsomme infektioner
 - første døgnet gives iv, herefter peroralt (god absorption, hvis taget fastende)
 - caspofungin iv tillægges indtil se-voriconazol er i niveau, da det kan tage uger at opnå target se-voriconazol, hvor barnet da ikke ville være i sufficient behandling
 - vælges ikke til børn, der har været i profylakse med posaconazol (i niveau), hvor resistenssvaret ikke kendes
- **L-Amphotericin-B**
 - førstevalg ved profylakse med posaconazol (i niveau) og hvor resistensmønsteret ikke kendes
 - salvage ved invasiv aspergillose efter behandling med voriconazol

NB:

- Undgå voriconazol til patienter under vincristinbehandling (se tabel 3)
- Undgå steroid
- Forkort evt. neutropeni-fasen med G-CSF
- Evt. fjernelse af pulmonalt eller CNS aspergillom kan overvejes når aspergillusinfektion er helt under kontrol og neutropeniperiode/fase overstået.

Yderligere undersøgelser:

MR-scanning af cerebrum: Ved påvist pulmonal aspergillusinfektion anbefales opfølgende MR-scanning af cerebrum, da op til 40 % har cerebral involvering. Ved cerebral aspergillus-infektion overvejes måling af cerebrospinalvæske-galactomannan.

Opfølgning og behandlingsvarighed:

Kontrol CT-scanning af thorax ved pulmonal aspergillusinfektion: Tidspunkt besluttet på konference. Behandlingen fortsætter under hele den resterende del af den immunsupprimerede periode som sekundær profylakse.

Invasiv *Candida* infektion

Invasiv *Candida* infektion påvises oftest ved positiv bloddyrkning, sjældnere histopatologisk.

- **Echinocandin** iv (fx. caspofungin)
 - Førstevalg ved *Candida* infektioner i blod og organer
 - Anvendes *ikke* ved infektion i CNS og/eller urin pga. insufficient penetration
 - Anvendes ikke til *C. parapsilosis*, hvor fluconazol og Amphotericin-B er førstevalg
 - Patienten kan evt. overgå til peroral fluconazol, når der er sikker infektionskontrol med intakt absorption, hvis resistensundersøgelsen dokumenterer følsomhed
- **L-Amphotericin B** er et ligeværdigt alternativ til echinocandin

Påvist CNS infektion er en specialistopgave. Høj-dosis L-Amphotericin B anbefales, evt. i kombination med andre præparater (konferencebeslutning).

Opfølgning ved påvist candidæmi:

- Overvej fjernelse af CVK; skal altid fjernes ved persisterende candidæmi
- Bloddyrkning hver dag indtil dyrkning er negativ

- Ultralyd af abdomen, obs svampefoci i lever og nyre
- EKKO ved persisterende candidæmi
- Øjenlægeundersøgelse når neutropeni ophører, obs. endophthalmitis

Behandlingsvarighed:

Minimum 2 uger efter sidste negative bloddyrkning med ophør af symptomer og neutropeni, samt normal øjenlægeundersøgelse.

Andre invasive svampeinfektioner

Mucorales og andre zygomycoser i f.eks. bihuler eller orbita:

- **L-Amphotericin-B**
 - Førstevalg, i høj dosis. Der tillægges ofte **posaconazol**
- Voriconazol og caspofungin dækker ikke

Drøft med mikrobiologer og svampeeksperter. Behandlingen er en konferencebeslutning.

Ved øvrige infektioner afhænger behandling af mikroorganisme.

Monitorering af svampebehandling og anbefalede serumkoncentrationer

Den kliniske vurdering, understøttet af infektionsparametre, biomarkører og radiologi, er afgørende for vurderingen af, om effekten af behandlingen er svarende til det bedst opnåelige for den aktuelle svampeinfektion.

Terapeutisk koncentrationsmåling (TDM) anvendes ved planlagt langvarig antimykotisk behandling. Steady state ved peroral behandling med azoler opnås i reglen først efter 4-5 dages behandling, hvorfor det kan være nødvendigt at dække med 2 svampemidler indtil tilfredsstillende serum-koncentration er opnået.

Serumkoncentrationen bør ved målrettet behandling monitoreres 1-2 gange ugentligt (dog ikke nødvendigt for fluconazol), indtil relevant niveau og steady state er nået, samt ved ændring af forhold, der kan have indflydelse på serumniveauet. Herefter kan serum-koncentrationen måles med længere intervaller.

Ved profylaktisk behandling er behovet for regelmæssig TDM mere omdiskuteret, men må generelt anbefales ved profylakse med voriconazol og posaconazol, især ved mistanke om manglende peroralt optag og/eller ved medicininteraktioner.

Se anbefalede serum-koncentrationer ved steady state under de enkelte præparater i tabel 3.

Vigtige interaktioner med azoler

Vincristin

Posaconazol/voriconazol bør ikke gives samtidig med vinkristin pga. øget risiko for vinkristin-neurotoxicitet. Under ugentlig vincristin-behandling, herunder ALL-induktion, erstatter caspofungin posaconazol i perioden fra dagen før første vinkristin til dagen efter sidste vincristin. L-amphotericin B givet 2 gange ugentligt kan anvendes på afdelinger, der ikke har ophobet forekomst af *A. flavus*. Under månedlig vincristin pauseres posaconazol dagen før, på dagen og dagen efter vincristin (i alt 3 dage). For patienter med udtalt neurotoxicitet kan længere pauser overvejes.

Isavuconazol er et nyere azol-præparat med samme virkningsspektrum som posaconazol. Det forventes at have færre interaktioner end posaconazol/voriconazol, om end dette endnu ikke er tilstrækkeligt

dokumenteret og der mangler erfaring hos børn. Det kan evt. overvejes i situationer, hvor der ikke findes andre muligheder end at give et azol samtidig med et interagerende præparat.

Tyrosin-kinase hæmmere – TKI (Imatinib (Glivec), Dasatinib (Sprycel), m.fl.)

Posaconazol/voriconazol øger serum-koncentration af tyrosinkinase-hæmmere og potenserer dermed deres bivirkninger. Der er risiko for forlænget QT_c-interval, særligt sammen med andre lægemidler der potentielt kan øge QT_c f.eks. tricycliske antidepressiva (amitriptylin/noritren), ondansetron og quinoloner (ciprofloxacin). Der bør tages EKG ved opstart og regelmæssigt under behandling. Ved forlænget QT_c saneres øvrige QT-forlængende medicamina. Alternativt må anden profylakse anvendes i perioder med dyb peni, fx daglig caspofungin, eller ugentlig L-amphotericin B. Endelig kan reduktion af TKI-dosis overvejes.

Tabel 3. PRÆPARATER, DOSERINGER OG MONITORERING AF SVAMPEMIDLER TIL BØRN

Præparat	Profylakse	Behandling	Monitorering	Kommentarer
Liposomal-Amphotericin B (Ambisome®)	2,5 mg/kg iv x2 ugentligt	3 mg/kg iv x1 Øgning til 5 mg/kg v. CNS-infektion eller non-aspergillus skimmelsvamp	Kræver ikke monitorering	Mest bredspektret, dog har <i>Aspergillus flavus</i> og <i>C. lusitanea</i> nedsat følsomhed. Behandlingskrævende hypokalæmi ses ofte. Obs. nefrotoksicitet.
Voriconazol (Vfend®)	Startdosis: 4 mg/kg po x2 dagligt. (max 200 mg/dosis). Doser øges afhængig af dalværdi	<u>Alder 2-12 år eller 12-14 år med vægt <50 kg:</u> Startdoser: IV: 9 mg/kg x2 det første døgn, herefter 8 mg/kg x 2 dgl. PO: 9 mg/kg po x 2 dgl. (max. 400 mg/dosis) <u>Alder 15-17 år eller 12-14 år og vægt ≥ 50 kg:</u> Startdoser: IV: 6 mg/kg x 2 det første døgn, herefter 4 mg/kg x2 dgl. PO: vægt <40 kg: 200 mg x 2 dgl, ≥40 kg: 400 mg x 2 dgl Doser øges afhængig af dalværdi.	Kræver monitorering af serum-niveau pga. variabel farmakokinetik og -absorption: Target dal-niveau: • Behandling og profylakse: 1-6 µg/mL • Ved CNS-infektioner eller påvist <i>A. flavus</i>: 2-6 µg/mL Dal-værdier måles 3-4 dage efter opstart af behandling. Derefter 2 gange ugentligt til sikker stabilisering og herefter ugentligt med nedtrapning til månedligt. Ved opstart af profylakse måles én gang ugentligt til sikker stabilisering, herefter én gang månedligt Høje dal-værdier (>6 µg/mL) er associeret med synsforstyrrelser, hallucinationer og encephalopati, som vanligvis remitterer når dosis reduceres/pauseres	Der savnes erfaring om doser for børn under 2 år Tages fastende (1 time før måltid eller 2 timer efter) (nedsat absorption ved samtidig indtagelse af mad) Bør <u>ikke</u> gives under vincristin -behandling – se afsnit om interaktioner
Posaconazol (Noxafil®)	<u>Enterotablet:</u> > 15 kg: 100 mg x1 > 30 kg: 200 mg x1	Som profylakse	Kræver monitorering af serum-niveau Target dal-niveau: • Behandling: 1-5 µg/mL	Enterotabletter skal synkes hele, må ikke tygges eller knuses, kan gives uafhængig af måltid

	> 40 kg: 300 mg x1 <u>Mikstur:</u> 4 mg/kg x 3 dagligt (max 200 mg/dosis). Ved vanskeligheder med at nå tilstrækkeligt niveau øges til dosering x4 dagligt. I perioder med markant nedsat absorption kan iv-administration være nødvendigt, omend erfaring savnes. Startdosis: 7-10 mg/kg x1 dgl (max. 300 mg/dosis) vejledt af serum-niveauer.		• Ved påvist <i>A. Flavus</i>: 2-5 µg/mL • Profylakse: 0.7 µg/mL-4²	Mixtur har nedsat absorption ifht. enterotabletter, skal indtages med fedtholdigt mad (eller sammen med 4 ml olie i sonden), doseres hyppigere og i højere doser Bør <u>ikke</u> gives under vincristin-behandling – se afsnit om interaktioner Nedsat penetration til CNS
Fluconazol (Diflucan®)	Mixtur: 3 mg/kg x 1 po Kapsler: > 20 kg: 100 mg > 40 kg: 200 mg	12 mg/kg iv (po) x 1 (max 800 mg/dag)	Kræver ikke monitorering	
Caspofungin (Cancidas®)	Som behandling	1. døgn 70 mg/m ² iv x 1 (max 70 mg) Derefter 50 mg/m ² iv x 1 (max 70 mg)	Kræver ikke monitorering. Ved mistanke om akkumulering (fx barn med leverpåvirkning) kan serum niveauer måles	Ingen penetration til CNS eller urinveje
Micafungin (Mycamine®)	1 mg/kg iv x 1. (max 50 mg x 1)	2-4 mg/kg iv x 1 (max 100 mg) Ved vægt > 40 kg: 100-200 mg x 1	Kræver ikke monitorering	Ingen penetration til CNS eller urinveje
Anidulafungin (Ecalta®)	Erfaring savnes	1,5 mg/kg iv x 1 (> 2 år)	Kræver ikke monitorering	Ingen penetration til CNS eller urinveje Begrænset erfaring hos børn sammenlignet med de øvrige echinocandiner.

Referencer

Profylakse

Børn:

Groll, A. H. *et al.* Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* **15**, e327-340 (2014).

Döring, M. *et al.* Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **143**, 1281–1292 (2017).

Fisher, B. T. *et al.* Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **7**, 191–198 (2018).

Voksne:

Taplitz, R. A. *et al.* Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*

Cornely, O. A. *et al.* Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 2359–2367 (2017).

Diagnostik

Lehrnbecher, T. *et al.* Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 2082–2094 (2017).

Ullmann, A. J. *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **24 Suppl 1**, e1–e38 (2018).

Lehrnbecher, T. *et al.* Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **63**, 1340–1348 (2016).

Katragkou, A., Fisher, B. T., Groll, A. H., Roilides, E. & Walsh, T. J. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **6**, S22–S31 (2017).

Broenen, E. *et al.* Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol. Case Rep.* **4**, 8–11 (2014).

Empirisk behandling

Lehrnbecher, T. *et al.* Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 2082–2094 (2017).

Caselli, D. *et al.* A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br. J. Haematol.* **158**, 249–255 (2012).

Maertens, J. *et al.* Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect. Dis.* **10**, 182 (2010).

Groll, A. H. *et al.* Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* **15**, e327-340 (2014).

Zaoutis, T. E. *et al.* A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics* **123**, 877–884 (2009).

Target behandling

Ullmann, A. J. *et al.* Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **24 Suppl 1**, e1–e38 (2018).

Pappas, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **62**, e1-50 (2016).

Kullberg, B. J. *et al.* Isavuconazole versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2018).

Posaconazol:

Döring, M. *et al.* Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **143**, 1281–1292 (2017).

Vicenzi, E. B. *et al.* Posaconazole oral dose and plasma levels in pediatric hematology-oncology patients. *Eur. J. Haematol.* **100**, 315–322 (2018).

Pana, Z. D. *et al.* Voriconazole Antifungal Prophylaxis in Children With Malignancies: A Nationwide Study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **40**, 22–26 (2018).

Nickless, J. R., Bridger, K. E., Vora, S. B. & Brothers, A. W. Evaluation of Intravenous Posaconazole Dosing and Pharmacokinetic Target Attainment in Pediatric Patients. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* (2018).