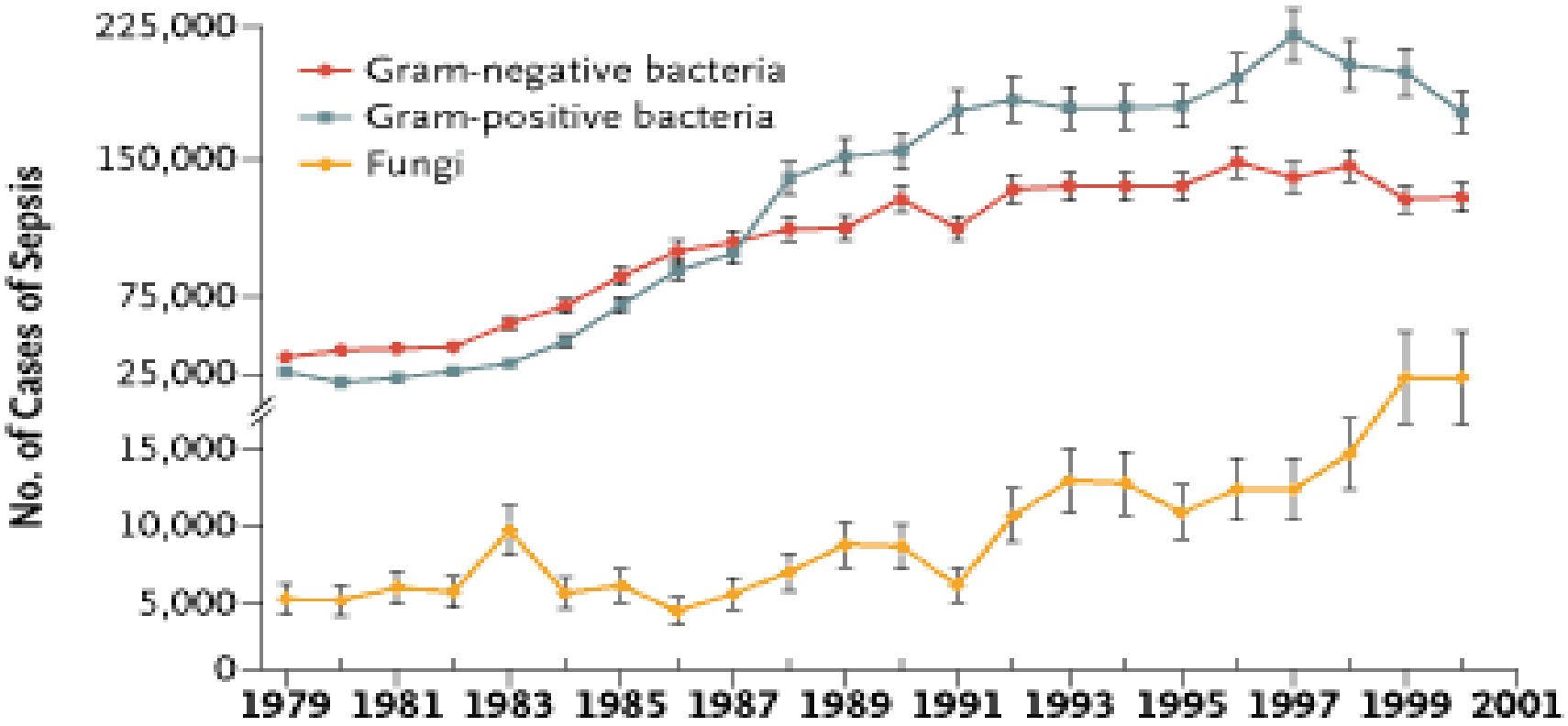
Véráramfertőzések az USA-ban 1979-2000



G.S. MARTIN et al. N ENGL J MED 2003;348:1546.

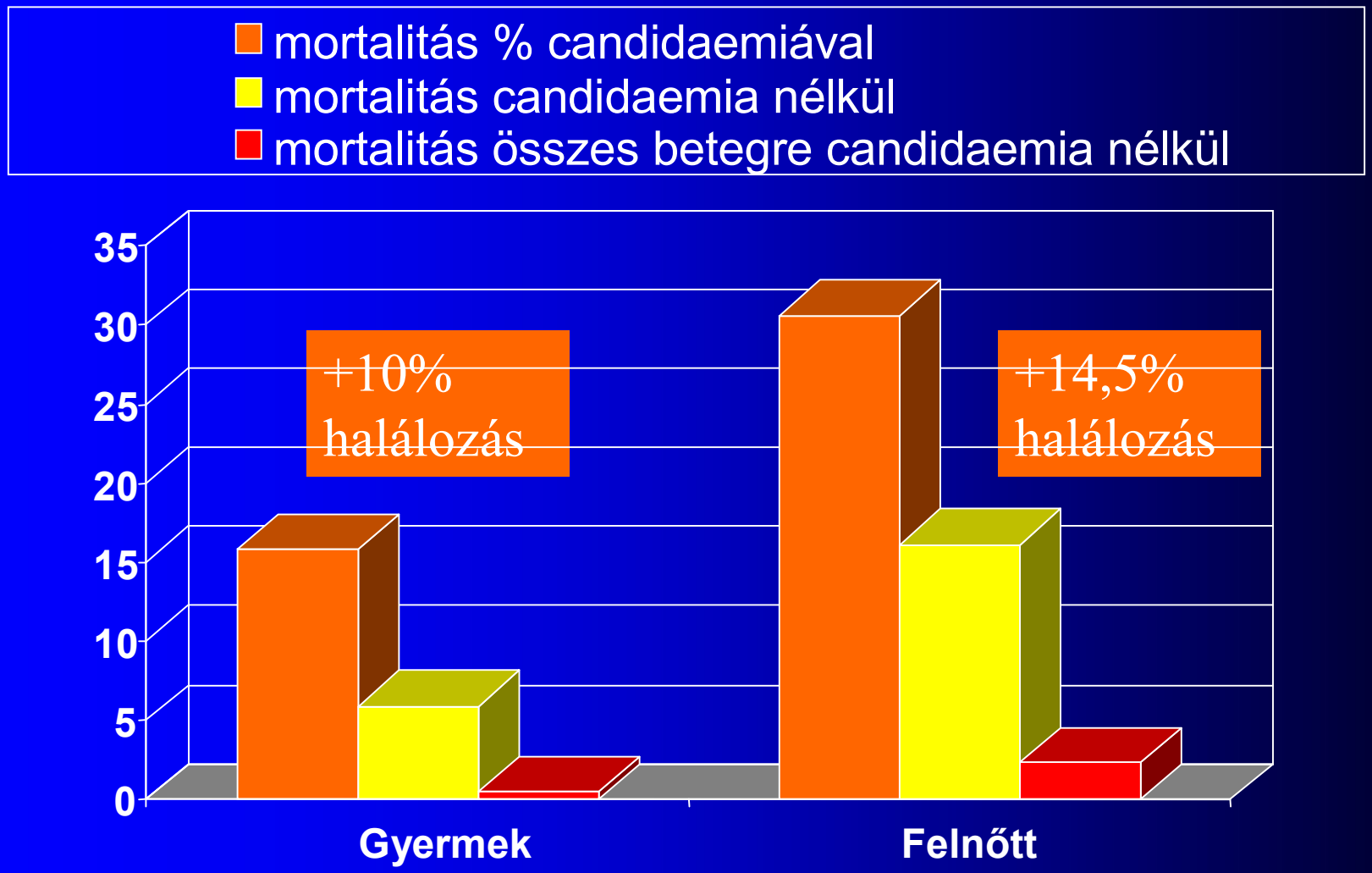
Epidemiológia (1)
Candidaemia befolyása a mortalitásra
Zaoutis et al., CID, 2005;41:1232-9

- USA 2000-es felmérés - candidaemia
  - Kid's Inpatient Database 2000:

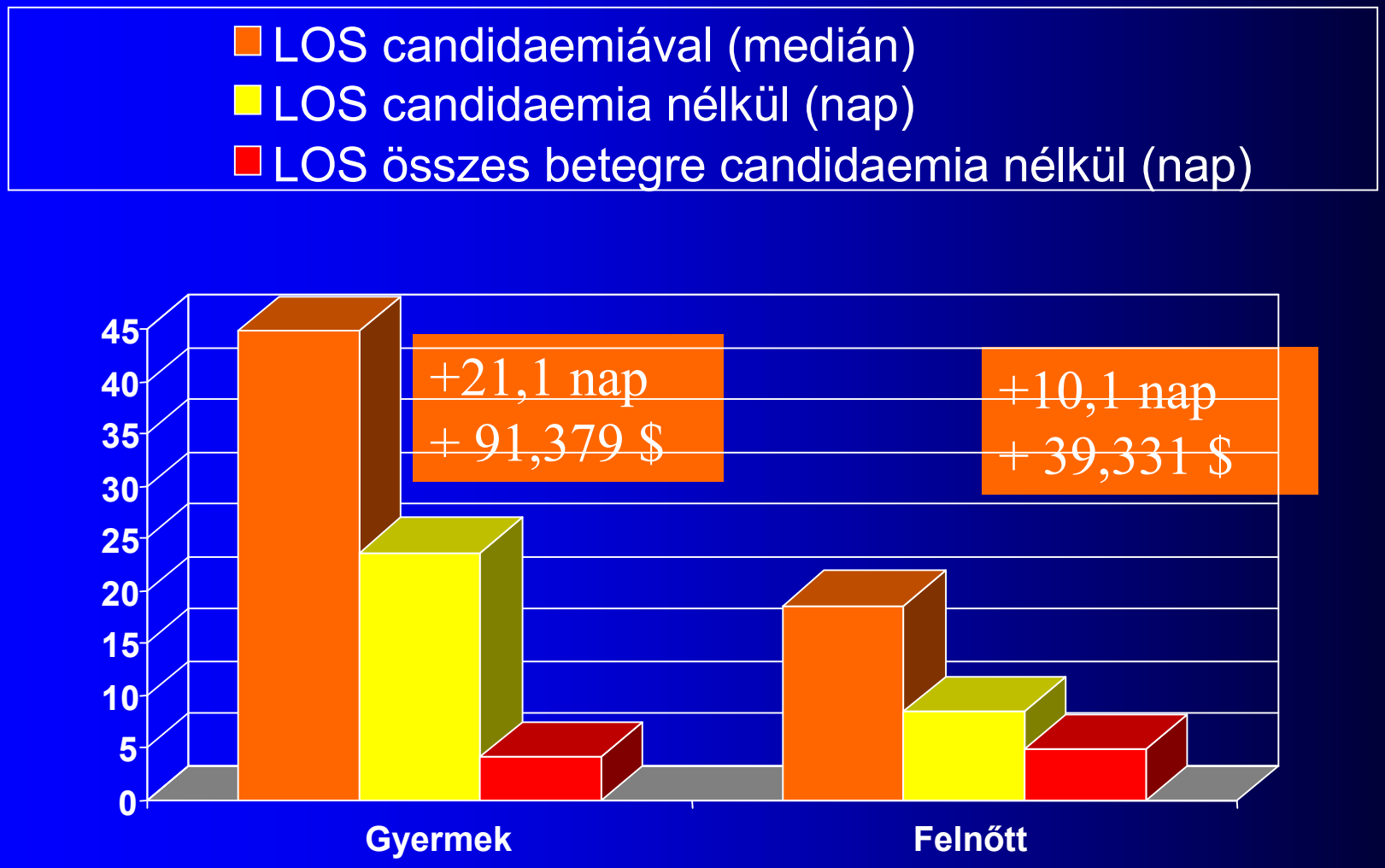
    1118 gyermek 43/100,000 (32-52)
  - NIS (Nationwide Inpatient Sample 2000):

    8949 felnőtt 30 (26-34) /100,000

Candidaemia befolyása a mortalitásra
Zaoutis et al., CID, 2005;41:1232-9



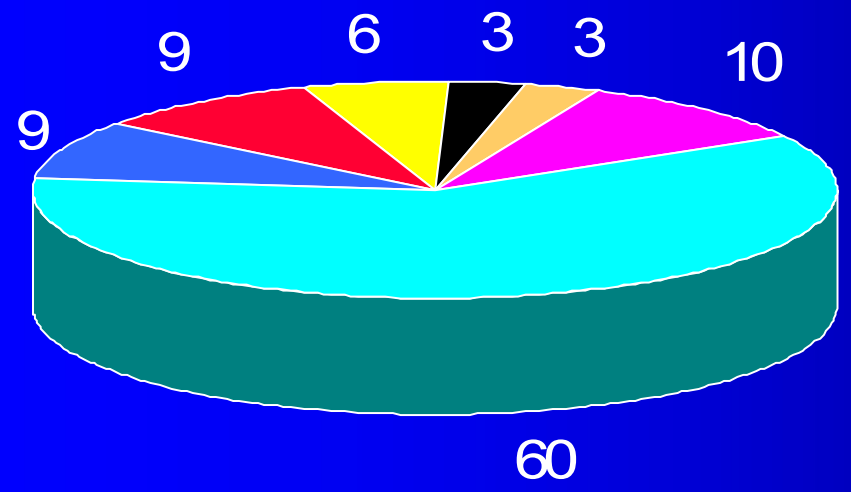
Candidaemia befolyása a mortalitásra
Zaoutis et al, CID, 2005;41:1232-9

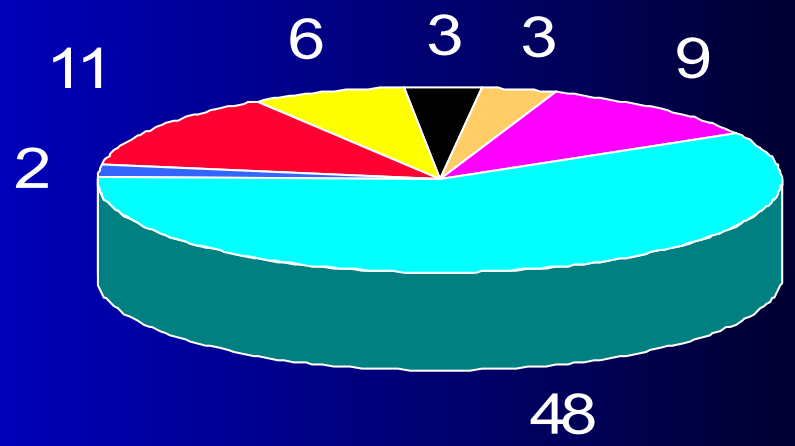


Epidemiológia (2)
Abelson et al., Pediatrics 2005; 116:61-7

- **Retrospektív, cohort study egy tercier központban** (University of California), 11 év (1991-2001) –1124 gyermek,
  - 3633 pozitív gomba tenyésztés -78% kolonizáció
  - <3 éves kor: nagyobb emelkedés, mint a felvett betegek számának növekedése
  - a pozitív gomba tenyésztés 105 beteg/év-ről (1991-96) 129 beteg/év-re (1997-2001) emelkedett
  - leggyakrabban izolálták a *Candida* speciest (85%, n= 3321)
  - *Aspergillus fumigatus* 6%
  - 272 +HK, + gomba HK **6,8/év** (1991-97)-ről **13/év** (1997-2001)-re emelkedett

Abelson et al., Pediatrics 2005; 116:61-7





- C. albicans
- C. glabrata
- C. tropicalis
- C. parapsilosis
- C. lusitaniae
- C. guillermondi
- Egyéb

1991-1999 (n= 32)

1997-2001 (n= 65)

Halálozás az immunológiai status és a kórokozó gomba szerint

Abelson et al., Pediatrics 2005; 116:61-7

	1991-96 % (n/N)	1997-2001 % (n/N)	Összesen % (n/N)
összhalálozás	50 (16/32)	45 (29/65)	46 (45/97)
immun-compromittált	59 (13/22)	56 (22/39)	57 (35/61)
immuncompetens	30 (3/10)	27 (7/26)	28 (10/36)
Candida	52 (15/29)	41 (24/59)	40 (39/97)
egyéb gomba	33 (1/33)	83 (5/6)	67 (6/9)
sokszervi érintettség (MOF)	70 (7/10)	56 (20/36)	59 (27/46)
nincs MOF	41 (9/22)	31 (9/29)	35 (18/51)

Epidemiológia (3)

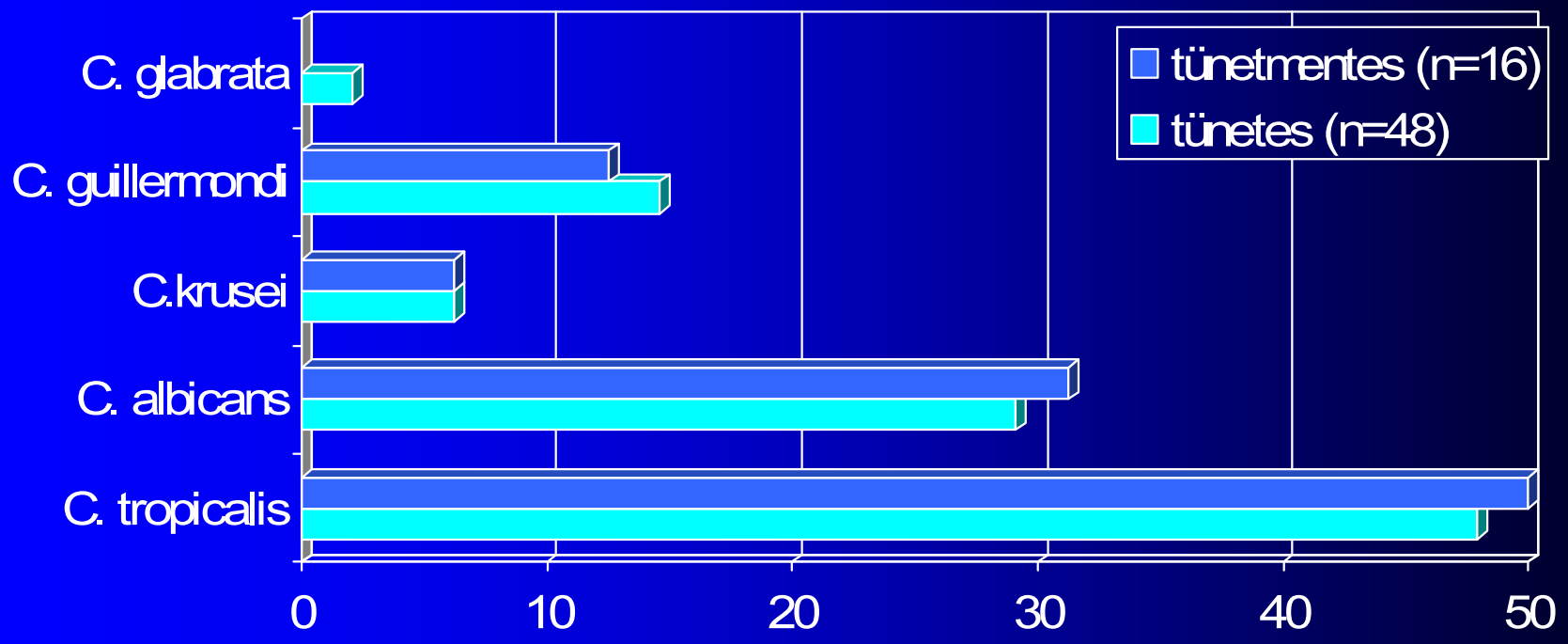
1 éves prospektív, obszervációs tanulmány PICU, Alexandria (J Trop Ped, 2006)

- 1-23 hó korú gyermekek, 23%-nál nosocomialis infekció, 40/1000 nap
- Halálozás: 30,1 %, NC infekcióval 52%
- BSI 47%, UTI 28%, VAP 16%, meningitis 9%
- Gram-negativ 76,7%, G+ 13,3%, Candida albicans 10% (vizelet pozitivitás)
- Prediktív tényezők: LOS, PRISM III score (14,36±7), osztályról átvétel

Epidemiológia (4)
Észak-indiai tercier PICU 1993-96
(Sunit et al., PCCM 2004;5(4): 369-74)

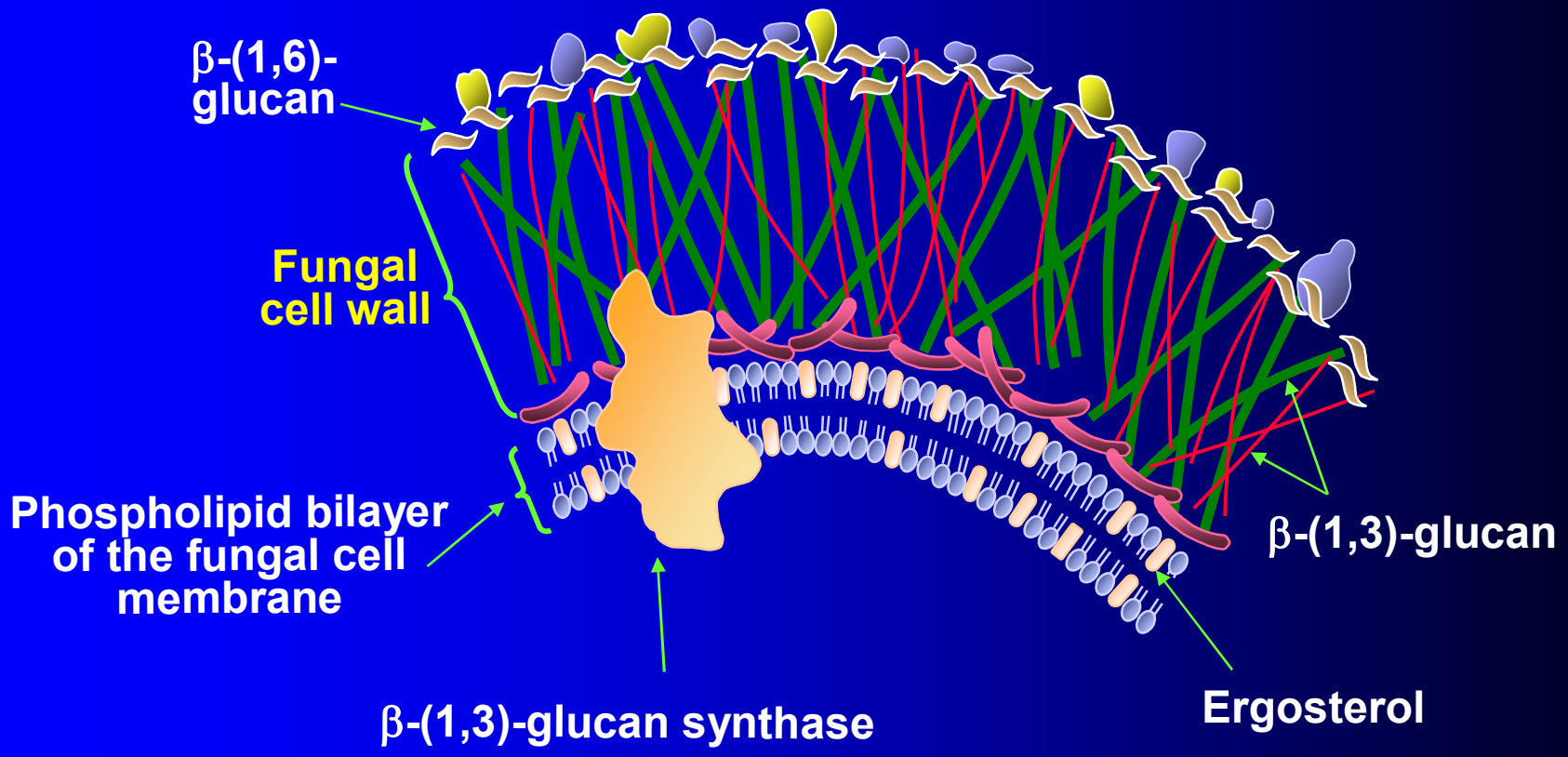
- 64 gyermek candidaemiával - 70% nonalbicans!!
- 33 nagy rizikós beteg – surveillance HK
- 31 beteg – sepsis kivizsgálás
- 16 beteg (25%) asymptomatikus – th. nélkül gyógyult
- 48 tünetes beteg
  - 11 meghalt az antifungális th. indítása előtt
  - 37 oralis itraconazole 10 mg/kg/nap – közülük 7 (19%) meghalt
  - Mortalitás: 28,1%

Epidemiológia (4)
Észak-indiai tercier PICU 1993-96
(Sunit et al., PCCM 2004;5(4): 369-74)



- A halálozási rizikót szignifikánsan növelte a magas PRISM, LOS a candidaemia előtt, nonalbicans gomba, *C. tropicalis*.

Az antifungális szerek támadáspontjai



Az antifungális szerek támadáspontjai

Sejtmembrán	Sejtmembrán	Sejtfal	Nukleinsav szintézis
Polyenek	Triazolok	Echocandinok	Nucleosid analógok
D-AmB ABCD ABLC L-AmB L-Nys	Fluconazol Itraconazol Posaconazol Ravuconazol Voriconazol	Anidulafungin Caspofungin Micafungin	Flucytosin

Antifungális szerek gyermekgyógyászati dózisa (1)

	Gyógyszer	Készítmény	Gyermek dózis
polyenek	CAB	iv.	0,6-1,5 mg/kg/die
	Lipid prep: Lip Ampho B ABCD ABLC	iv.	1-5 mg/kg/die 3-5 mg/kg/die 5 mg/kg/die
triazolok	Fluconazol	caps., szuszp., iv.	6-12 mg/kg/die
	Itraconazol	caps., szuszp., iv.	2,5-5 mg/kg 2x/die

CAB= conv. Ampho B, ABCD= amphoB colloid dispers.
ABLC= ampho B – lipid complex

Antifungális szerek gyermekgyógyászati dózisa (2)

	Gyógyszer	Készítmény	Gyermek dózis
triazolok	Voriconazol	tabl., szuszp., iv.	6 mg/kg 2x/die 1. nap, majd 2x4 mg/kg /die
	Posaconazol*	szuszp.	400-800 mg/die 2-4 részben
echocandinok	Caspofungin	iv.	50 mg/m^2/die
	Micafungin	iv.	1-4 mg/kg/die
	Anidulafungin	iv.	1,5-3 mg/kg telítés, majd 0,75-1,5 mg/kg/die

* Csak >13 év kornál

Fluconazol a gyermekgyógyászatban

- Charlier C et al, JAC 2006;57, 384-410 –Fluconazol …hol tartunk 15 év után
- Kiszámítható pharmakokinetika, kiváló tolerancia minden korcsoportban, gyermekeknél és időseknél is!
- Fungisztatikus szer, élesztőgombák ellen jó de!! *C. krusei* intrinsic rezisztencia, *C. glabrata* – csökkent érzékenység
- Gyermekeknél – jól tolerált, a legfőbb profilaktikus szer nagy rizikójú újszülötteknél, therapiásan is választható
- **Dózis: 3 mg/kg/nap >1 év,**
- Neonatológia (2-3x megoszlási térfogat, hosszabb felezési idő (55-90 h): 3-6 mg/kg 72 óránként az első 2 élethéten, 2-4 hétnél 48 óránként, majd naponta 1x

Fluconazol a gyermekgyógyászatban

- Novelli et al. (1999): 562 FLC-vel kezelt gyermek – 10,3%-nál mellékhatás (7,7% gastrointestinalis probléma, 1,2% bőr)
- Systemás candidiasis: 6-12 mg/kg/nap dózis
  - Viscoli (1991) 24 immuncompromittált beteg 30/34 klinikai és mikrobiol. siker
  - Fasano et al. (1994) 63 gyermek, 52/63 (83%) klinikai gyógyulás v. javulás, eradicatio 43/59 (73%)

Amphotericin B Lipid Complex – 548 invazív gombafertőzéssel kezelt gyermeknél és serdülőnél

Wiley et al., Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 167-174

- CLEAR registry 0-20 éves betegek, 1996-2000
- ABELCET – invazív gomba infekcióban: konvencionális antifungális th-ra refrakter (34,5%), vagy intoleráns (25,5%) betegeknél, vesebetegeknél (20,4%), csak 16,1% nem kapott előzetes antifungális th-t és nem volt vesebeteg
- 300 (54,7%) transplantált, 393 (71,7%) kapott nephrotoxicus szert (szereket)
- *Candida*, *Aspergillus főként*
- *Aspergillus* infekcióban – válasz (gyógyult, vagy javult) 40,5 % transzplantált és 37,5 % nem transzplantált betegeknél

Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) – 548 invazív gombafertőzéssel kezelt gyermeknél és serdülőnél

Wiley et al., Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 167-174

- Kezdő dózis: medián 4,92 mg/kg/nap (0,1-10 mg/kg/nap)
- Medián kezelési idő: 15 nap (1-182 nap)
- 285 beteg - dokumentált (egy, v. több ágens) infekció
- 263 beteg – empirikusan feltételezett infekció, v. empirikus th.
- Klinikai javulás, vagy eradicatio – 54,5%, stabil infekció 16,9% = **71,4% gyógyult + javult + stabil**

Amphotericin B Lipid Complex – 548 invazív gombafertőzéssel kezelt gyermeknél és serdülőnél

Wiley et al., Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 167-174

- *Candida* 68,8%, *Aspergillus* 26%, *Fusarium* 2,1%
- *Candida* **72% gyógyult + javult (58%) + stabil**
  - Kb. 50%. *C. albicans*
  - Nehezebben kezelhetők: *C. parapsilosis, C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei és C. lusitaniae*
- *Aspergillus* **59 % gyógyult + javult (39%) + stabil**
- A legnagyobb gyermekgyógyászati beteganyag alapján biztonságos, hatásos volt.
- Nem volt klinikailag érdemleges vesefunkció romlás.

Caspofungin a gyermekgyógyászatban

Groll et al., JAC 2006;57, 527-35 – multicentrikus study – 12 gyermekhematológiai központ

- 64 gyermek
  - medián kor: 11,5 év, 25 lány, 39 fiú
  - Hematológiai malignus betegség (48), csontvelő elégtelenség (9), solid tumor (3), hemat. betegség (2), SCID (2)
- Invazív gomba-fertőzésekben

	komplett	részleges válasz	stabilizálódás
– 17 bizonyított	5	7	3
– 14 valószínű	3	4	3
– 17 lehetséges	7	6	1*

  - 13/16 beteg empirikus therapián – áttöréses infekció nélkül

*15 értékelhető beteg

Caspofungin - előzetes antifungális therapia

- Groll et al., JAC 2006;57, 527-35 – multicentrikus study – 12 gyermekhematológiai központ

	Empi-rikus th. (n=16)	Lehetsé-ges inf. (n= 17)	Valószínű inf. (n= 14)	Bizonyí-tott (n= 17)	Σ (n= 64)
Ampho és/v VCZ és /v ITC	14	17	13	16	60 (93.7%)
Ampho B	10	15	10	14	49 (76,5%)
Antifungal triazol	10	6	10	10	36 (56,2%)
Csak fluconazol	2	0	1	1	4 (6,2%)
Előzetes th. (nap)	14,5 (1-94)	13 (2-71)	23 (1-94)	23 (4-87)	19,5 (1-94)

Caspofungin a gyermekgyógyászatban

Groll et al., JAC 2006;57, 527-35 – multicentrikus study

- Nincs ajánlott gyermekgyógyászati dózis
- Medián napi fenntartó dózis: 1,07 (0,4-2,92) mg/kg vagy 34,3 (16,3-57,5) mg/m^2
- Medián kezelési idő: 37 nap (3-218)
- Monotherapiában 20 beteg, kombinációban 44 beteg
- Mellékhatás miatt nem kellett abbahagyni
- Mérsékelt SGOT, SGPT emelkedés, Sebi, ALP, Cr nem változott

Antifungális terápia gyermekeknél invazív gomba fertőzésben (szisztémás áttekintés) (1)

Blyth et a.l, Pediatrics 2006

- Tartós láz + neutropenia
  - Empirikus conv. Ampho B (CAB) és a lipid preparátumok között nem volt szignifikáns különbség a mortalitásban, vagy a sikerben
  - Kevesebb áttörő infekció lip. Ampho B-nél
  - Azol-naive neutropeniásoknál CAB és fluconazol azonos hatékonyságú volt
  - Lázas neutropeniás felnőtteknél voriconazol és caspofungin ugyanolyan effectív volt, mint a lipid ampho B

Antifungális terápia gyermekeknél invazív gomba fertőzésben (szisztémás áttekintés) (2)

Blyth et al., Pediatrics 2006

- Bizonyított, vagy invazív candidaemiában
  - Nincs megfelelő erősségű összehasonlító tanulmány gyermekeknél
  - Nem volt különbség a sikerben CAB, azolok és echocandinok között neutropeniás serdülőknél és felnőtteknél
  - Előzetes antifungális th. befolyásolhatja a therapiát

Antifungális terápia gyermekeknél invazív gomba fertőzésben (szisztémás áttekintés) (3)

Blyth et al., Pediatrics 2006

- Bizonyított, vagy gyanított Aspergillosisban
  - Kezelési válasz – változatos: CAB 32%, ABLC 39-78%, voriconazol 60%, caspofungin 70%, micafungin 45%
  - elégtelen gyermek adat az ajánláshoz
  - Felnőtt adatok alapján voriconazol jobb, mint a CAB (túlélés)
  - Magasabb dózisú lipid Ampho B nem jobb, mint a 3 mg/kg/die
  - Echocandinok hatékonyak aspergillosisban, de nincs összehasonlító tanulmány

Antifungális terápia gyermekeknél invazív gomba fertőzésben (szisztémás áttekintés) (4)

Blyth et al., Pediatrics 2006

- Kombináció
  - Nincs elég adat a kombinációs ajánláshoz
  - Csak „salvage” th-ként – 2 különböző osztályba tartozó szert kell kombinálni!!
- Pharmakokinetika gyermekeknél
  - Ampho B: felnőtthöz hasonló dózis, bár nagy megoszlási térfogat és hosszú felezési idő
  - Fluconazol: gyorsabb elimináció, nagyobb megoszlás 12 mg/kg/die (DE: neonatológiában ritkább adás!!)

Antifungális terápia gyermekeknél invazív gomba fertőzésben (szisztémás áttekintés) (5)

Blyth et al., Pediatrics 2006

- Pharmakokinetika gyermekeknél
  - voriconazol: linearis pK (felnőttnél nem lineáris!), 2x 4 mg/kg naponta, 11 mg/kg/die dózisig kétszeri adás
  - caspofungin: különbözik a felnőttől,

    D= 50 mg/m^2 naponta, (jobb, mint súly alapján), neonatológiában 2 mg/kg, vagy 25 mg/m^2
  - azoloknál: interakció cyt P450 miatt cyclophosphamiddal, cylosporin, tacrolimus és sirolimus) – dózis redukció, vagy NE!! (pl. sirolimus + voriconazol)

Antifungális terápia gyermekeknél invazív gomba fertőzésben (szisztémás áttekintés) (6)

Blyth et al., Pediatrics 2006

- Toxicitás gyermekeknél
  - 49-75%-os nephrotoxicitás csökkenés a lipid Ampho B preparátumoknál a CAB-hoz képest
  - Azolok és echinocandinok kevésbé nephrotoxikusak, mint a CAB és lipid Ampho B serdülőknél és felnőtteknél
  - Nincs összehasonlító gyermek tanulmány ABLC, vagy ABCD és azolok, echinocandinokra
  - Infúziós toxicitás – lipid Ampho B-nél kisebb, mint CAB-nál, azoloknál és echocandinoknál még kisebb
  - Rash, látászavar (voriconazol!)