

Preprečevanje invazivnih glivnih okužb pri otrocih

Tina Plankar Srovin

Marec, 2019



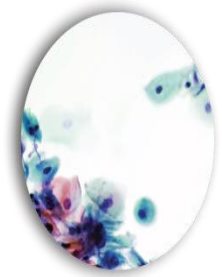


OSNOVNI UKREPI

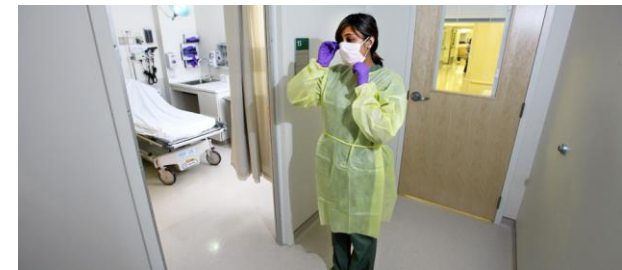
- higiena (rok, ustna)
- dobra prehranjenost
- izogibanje infektom



- dodatni ukrepi glede na težo imunske oslabiljenosti:
 - prekuhavanje vode in hrane, izogibanje domačim živalim, delu na kmetiji, ipd.
 - ustrezna bolnišnična obravnava bolnikov (izolacijske sobe, filtri, sobe z nadtlakom)



ECIL-4, Lancet Oncol 2014; 15: 327-40 .



PREPREČEVANJE IGO PRI OTROCIH Z RAKOM IN PO PKMC

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



Andreas H Groll, Elio Castagnola, Simone Cesaro, Jean-Hugues Dalle, Dan Engelhard, William Hope, Emmanuel Roilides, Jan Styczynski, Adilia Warris, Thomas Lehrnbecher, on behalf of the Fourth European Conference on Infections in Leukaemia, a joint venture of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), the Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), the International Immunocompromised Host Society (ICHS), and the European Leukaemia Net (ELN)

Invasive opportunistic fungal diseases (IFDs) are important causes of morbidity and mortality in paediatric patients *Lancet Oncol* 2014; 15: e327–40

Pediatr Blood Cancer 2014;61:393–400

Guideline for Primary Antifungal Prophylaxis for Pediatric Patients With Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

[Curr Med Mycol](#). 2018 Sep; 4(3): 28–33.

PMCID: PMC6315202

doi: [10.18502/cmm.4.3.173](https://doi.org/10.18502/cmm.4.3.173)

PMID: [30619967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619967/)

Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines

[Eleni Vasileiou](#),¹ [Athanasia Apsemidou](#),² [Timoleon-Achilleas Vyzantiadis](#),³ and [Athanasios Tragiannidis](#)^{4,*}

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA IGO

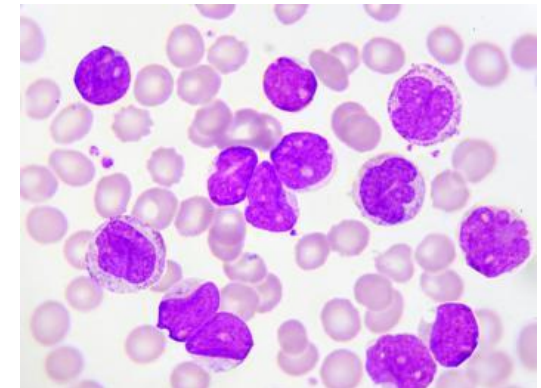
Podobni kot pri odraslih:

- **dolgotrajna in huda nevtropenija: (≥ 10 dni, $\leq 500/\text{mm}^3$)**
(incidenca IA narašča za 1%/d. prve 3 t. nevtropenije, nato za 4,3%/d.*)
- **steroidno zdravljenje ($\geq 0,3$ mg/kg/d prednizona oz. ekvivalenta)**
- **močno prizadete sluznice**
- **zdravljenje v EIT**
- **za invazivno kandidozo: prisotnost CVK**



DEJAVNIKI TVEGANJA GLEDE NA DIAGNOZO

- **VISOKO TVEGANJE: $\geq 10\%$**
 - AML
 - ALL z visokim tveganjem
 - relaps AL
 - po alogeni PKMC (do vgnezditve, GVHD ali močna IS po vgnezditvi)
- **MAJHNO TVEGANJE: do 5 %**
 - ALL
 - n-H. limfomi
 - avtologna PKMC
- **POSAMEZNI PRIMERI**
 - solidni tumorji
 - možganski tumorji
 - H. limfomi



SMRTNOST PRI OTROCIH

- 20 -70 %
 - diseminirana b, CŽS, dolga nevtropenija
 - okužbe s plesnimi



PREPREČEVANJE IGO

- PRIMARNA PROTIGLIVIČNA PROFILAKSA

pri otrocih, ki imajo tveganje $\geq 10\%$

- SEKUNDARNA PROTIGLIVIČNA PROFILAKSA

preprečevanje ponovnega pojava po že preboleli IGO (dokazani ali verjetni)

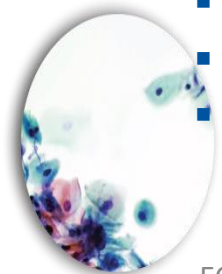


PRIMARNA PROFILAKSA

- po alogeni PKMC med nevtropenično fazo do vgnezditev (B-II)
 - flukonazol (A-I)
 - itrakonazol ali vorikonazol (B-I), TDM
 - mikafungin (C-I)
 - liposomalni amfotericin B (C-III)

če GVHD zdravljena z močnimi imunosupresivi (predvsem KS) → profilaksa proti plesnim in kvasovkam (A-II)

- vorikonazol nad 2 leti (B-I), TDM
 - posakonazol nad 13 let (B-I), TDM
 - itrakonazol (C-II), TDM
 - mikafungin in liposomalni Amfo B
- ALL z visokim tveganjem, AML ali relaps AL (B-II)
 - itrakonazol (B-I), TDM
 - posakonazol nad 13 let (B-I)
 - liposomalni Amfo B (B-II)
 - flukonazol (C-I)
 - mikafungin, vorikonazol



ODMERKI

- **FLUKONAZOL:** 8-12 mg/kg/d iv. ali po. max 400 mg.
- **ITRAKONAZOL (> 2 leti):** 5 mg/kg/d:2 po., TDM
- **VORIKONAZOL; TDM**
 - 2-12 let; 12-15 + <50 kg: 16 mg/kg/d:2 iv. ALI 18 mg/kg/d:2 po.
 - >15 let; 12-15 + >50 kg: 8 mg/kg/d:2 iv. ali 200mg 2x na dan;
- **MIKAFUNGIN:** 1 mg/kg/d, max 50 mg iv. (3-4 mg/kg 2x/teden*)
- **LIPOSOMALNI AMFOTERICIN B:** 1 mg/kg iv. vsak drugi dan ali 2-5 mg/kg iv. 2x/teden
- **POSAKONAZOL (≥ 13 let):** 600 mg/d:3 po.; TDM



PRIMERJALNE RAZISKAVE

- **mikafungin vs. flukonazol po alogeni PKMC**
 - ni stat. pomembnih razlik v pojavu IGO in smrtnosti
 - ni razlik v SU
 - mikafungin se priporoča, če je flukonazol KI
- **itrakonazol vs. flukonazol po alogeni PKMC**
 - ni stat. pomembnih razlik v pojavu IGO in smrtnosti
 - več SU pri itrakonazolu, slabša complianca
- **vorikonazol vs. flukonazol po alogeni PKMC**
 - ni stat. pomembnih razlik v pojavu IGO in smrtnosti (a manj IA)
 - pomajkljivosti voriko: veliko interakcij z ostalimi zdravili, TDM, cena
- **liposomalni Amfotericin B vs. placebo po alogeni PKMC**
 - 2 raziskavi (odrasli/otroci, odrasli) nista dokazali zmanjšanja IGO



PRIMERJALNE RAZISKAVE

- **itrakonazol vs. flukonazol pri AML ali MDS**
 - ni stat. pomembnih razlik v pojavu IGO in smrtnosti
 - zaradi manj SU in boljše compliance se favorizira flukonazol
- **posakonazol vs. flukonazol/itrakonazol pri AML**
 - stat. pomembno manj IGO pri posakonazolu, predvsem zaradi zmanjšanja IA
 - manjša smrtnost pri posakonazolu
 - > 13 let
- **liposomalni Amfotericin B vs. placebo/flukonazol pri AML**
 - pomembno manj IGO pri Amfotericinu
 - ni razlik s flukonazolom
- **kaspofungin vs. flukonazol/itrakonazol/posakonazol pri AML**
 - ni razlik



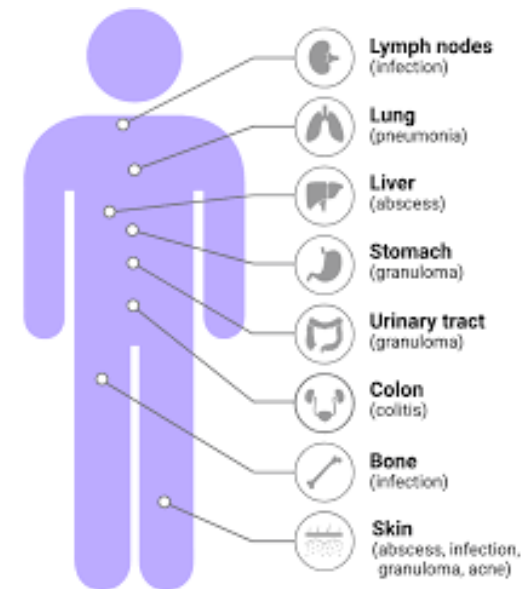
SEKUNDARNA PROTIGLIVIČNA PROFILAKSA

- ni veliko kvalitetnih raziskav pri otrocih
- incidenca relapsov: 30-50 %
- svetuje se profilaksa usmerjena proti predhodnemu povzročitelju dokler je pacient nevtropeničen oz. imunsko oslabljen (A-II)



PREPREČEVANJE IGO PRI OTROCIH S PRIMARNO IMUNSKO POMANJKLJIVOSTJO

- priporoča se pri SCID, T-celični pomanjkljivosti, fagocitnih motnjah
 - SCID in T-c. pomanjkljivosti → flukonazol
 - fagocitne motnje → zaščita proti plesnim
- največ podatkov za CGD:
 - *Aspergillus* spp. → >35 % vseh smrti zaradi okužb
 - francoska raziskava 2011; 155 otrok:
 - incidenca IGO 0,04 vs. 0,1/pacienta/leto; $p < 0,01$
 - itrakonazol (posakonazol, vorikonazol); TDM



PREPREČEVANJE IGO PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV

- redke raziskave pri otrocih

Saxena et al, 2000-2013; 584 otrok

- skupna incidenca 2,2 % (7% primarna profilaksa: fluko/voriko)

- 12,5% pljuča/srce
- 11,4% pljuča
- 4,7% jetra
- 0% ledvica in srce

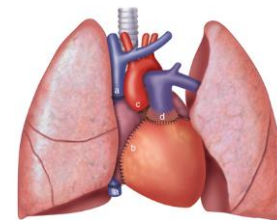
- večina *Candida* spp. (79 %) in *Aspergillus* spp. (14%)

- 2/52 (3,8%) na profilaksi in 11/529 (2%) brez profilakse dobilo IGO

- smrtnost 21,4% pri IGO vs. 4,3% pri ne IGO →

svetujejo profilakso pri visokorizičnih presaditvah (srce/pljuča, pljuča, ± jetra)

KAJ IN KOLIKO ČASA?



PREPREČEVANJE IGO PRI NEDONOŠENČKIH

- največje tveganje: PT < 1500 g in < 26 t.
- Cochrane review 2015: 15 raziskav; 1690 novorojenčkov
- **REZULTATI:**
 - manjše tveganje za IGO (za 9%)
 - ni razlike v smrtnosti (niso gledali poznih posledic)
 - ni razlike med parenteralnimi, oralnimi in topičnimi pripravki
- nistatin 1 ml/8 ur (B-II)
- mikonazol oralni gel 15mg/8h (D-II)
- laktoferin 100 mg/d (B-II)
- flukonazol 3-6 mg/kg/odmerek, 2x/t. iv. ali po. 6t.
(A-I do B-II)



HVALA

