



Νεογνική καντιντίαση

Στρογγυλή Τράπεζα «Μυκητιακές λοιμώξεις»

Δέσποινα Γκέντζη

Παιδίατρος – Λοιμωξιολόγος

Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Δήλωση συμφερόντων

- Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για τη σημερινή εισήγηση
- Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία *Pfizer* για επιστημονική εισήγηση
- Travel Grants για παρακολούθηση επιστημονικών εκδηλώσεων από τις εταιρείες *Vianex, SFP/MSD, Pfizer, Abbott*

Δομή εισήγησης

- Εισαγωγικά στοιχεία
- Νεογνική Καντιντίαση (NK), Διεισδυτική NK
- Επιδημιολογία
- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Θεραπεία
- Πρόληψη

Εισαγωγικά στοιχεία

- *Candida* σημαντικό αίτιο **όψιμης** νεογνικής σηψαιμίας
- Επίπτωση σε **ELBW** (<1000gr): **0.6%-8%**
- Peak: 2^η εβδομάδα ζωής
- Θνητότητα: 14%-40%
- Νευροαναπτυξιακά υπολείμματα: 30%-70%
- Επιβάρυνση για το σύστημα υγείας
- *C. albicans*, *C. parapsilosis* = 90% περιπτώσεων
C. glabrata, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*

Διεισδυτική Καντιντίαση

- Invasive Candidiasis = απομόνωση *Candida* από στείρο περιβάλλον
- Καντινταιμία, λοίμωξη ουροποιητικού, ΚΝΣ
- *Haematogenous Candida Meningoencephalitis (HCME)* 15-20%
(Υψηλή θνητότητα και νευροαναπτυξιακά υπολείμματα)

Hope W et al, Clin Microbiol Infect 2012

Παράγοντες κινδύνου για NK

Host	External
Extreme prematurity (<28 weeks gestational age)	Indwelling prosthetic devices
Very low birth weight (<1500 g)	Mechanical ventilation
Immature immune system	Broad spectrum antibiotics (particularly third-generation cephalosporins) or polymicrobial use
Impaired barrier function of skin & mucosa	Use of steroids
<i>Candida</i> colonization	Use of H ₂ -blockers
Hyperglycaemia	Gastrointestinal pathology ± abdominal surgery
	Parenteral nutrition or lipid emulsions

Calley J and Warris A, Journal of Infection 2017, Du et al. Am J Perinat 2006, Warrier et al. J Clin Pharmacol 2006, Cotten M. Clin Perinatology 2014



Επιδημιολογία ΝΚ

Επιδημιολογία ΝΚ ΗΠΑ 1998-2010

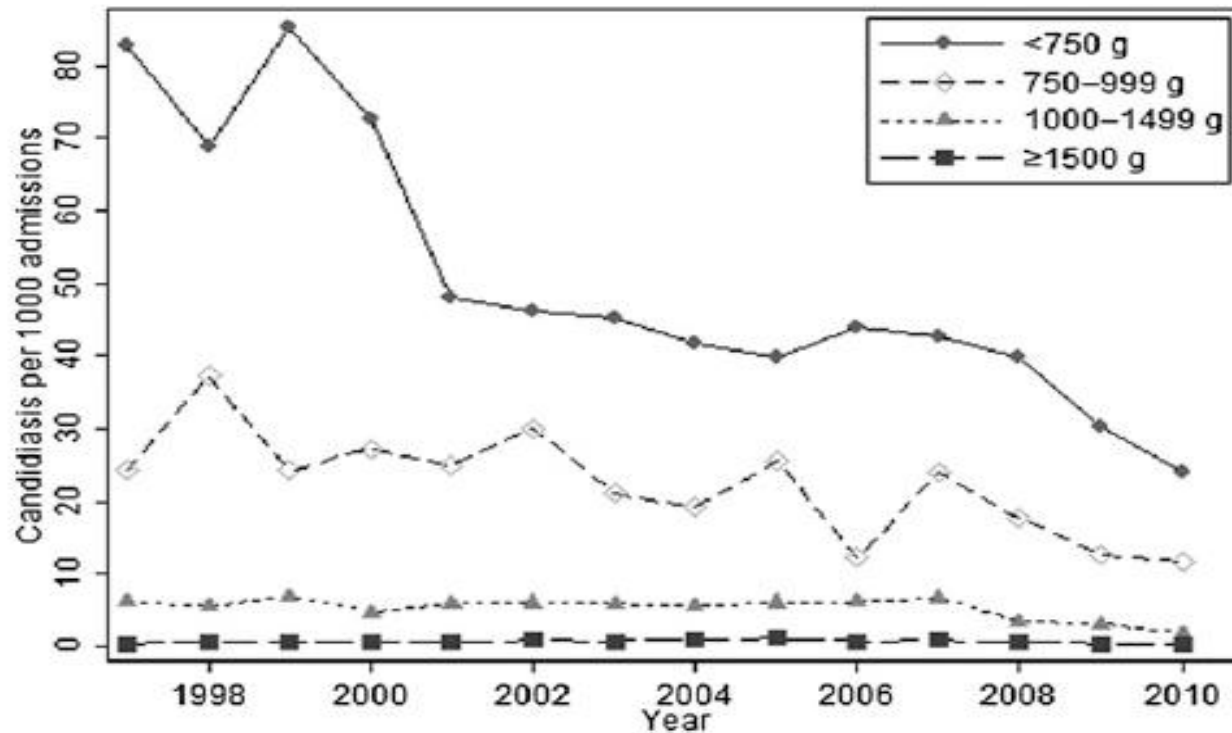


FIGURE 1

Candidiasis by year and birth weight.

Γιατί ελαττώθηκε η επίπτωση ΝΚ?

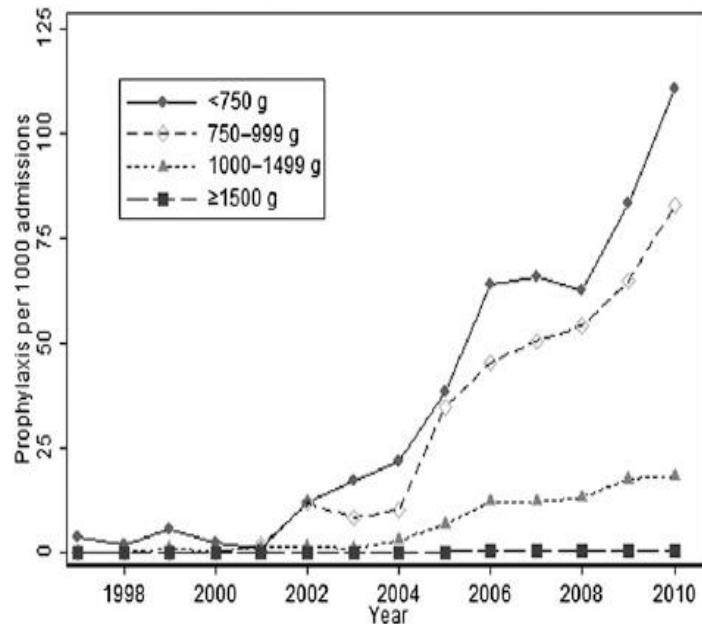


FIGURE 2
Fluconazole prophylaxis by year and birth weight.

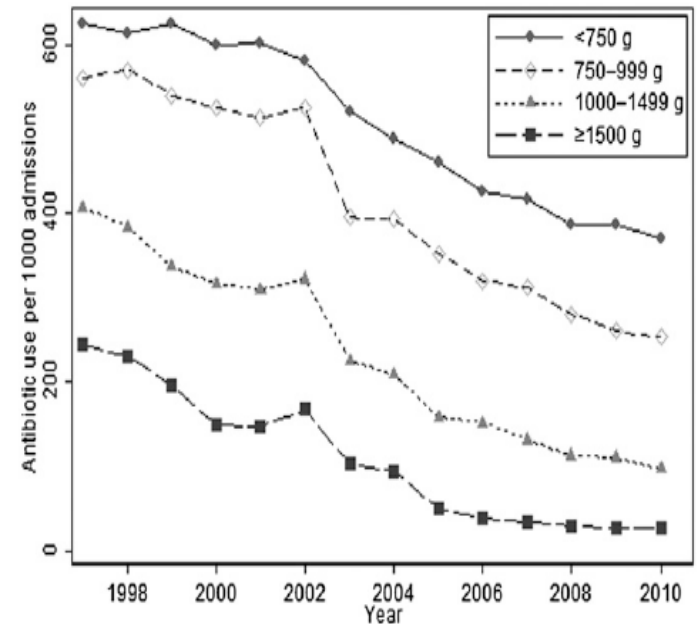


FIGURE 3
Broad-spectrum antibacterial antibiotic use by year and birth weight.

Aliaga S et al, Pediatrics. 2014 Feb;133(2)

Similar trend in the UK 2004-2010

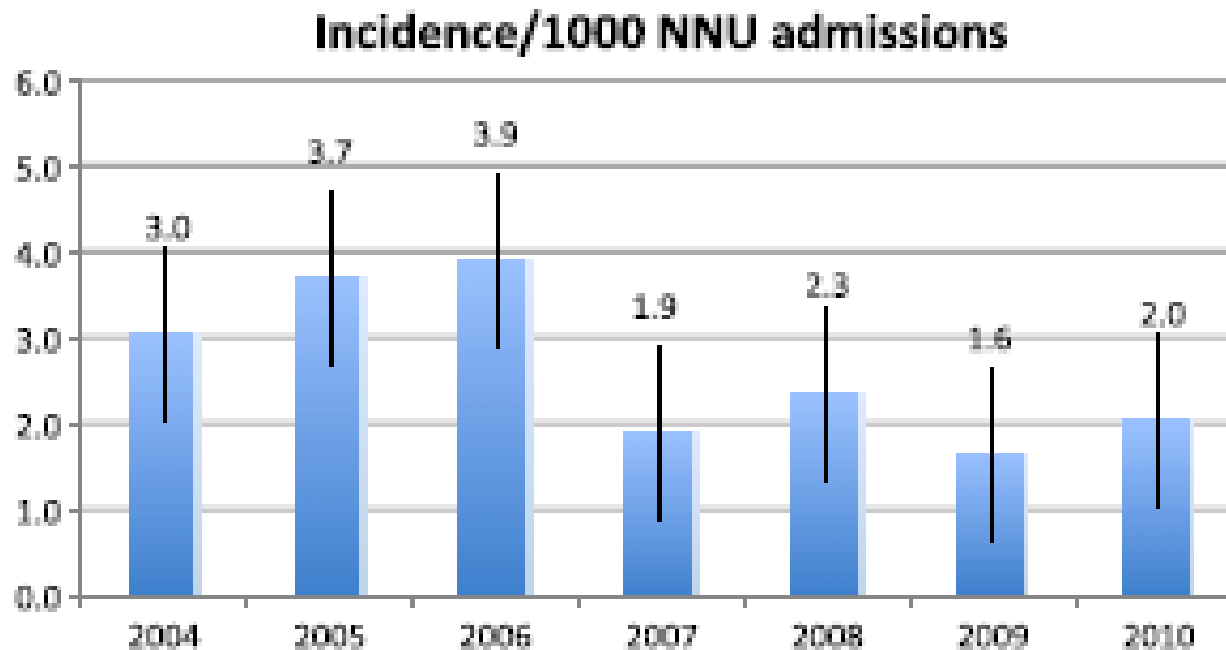


FIG 1. Incidence of invasive fungal infections by year (bars indicate 95% confidence intervals).



neonIN network in Greece



Παθογόνα στις ελληνικές ΜΕΝΝ

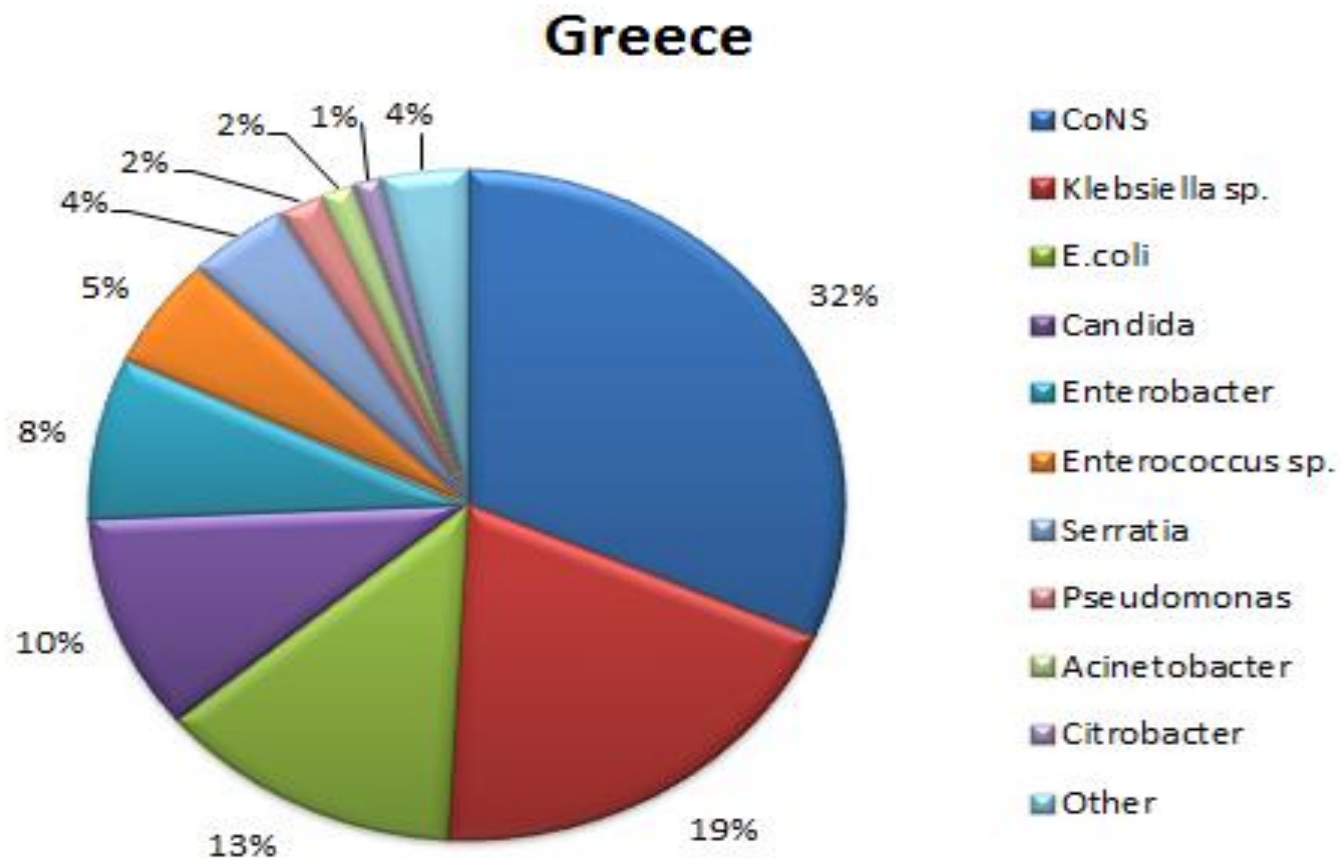
Table 2 Pathogen distribution for early and late onset sepsis in 16 Greek Neonatal Units

	EOS n (%)	LOS n (%)
Pathogens	46 (10%)	413 (90%)
GP	28 (60.9%)	162 (39.2%)
Most common GP pathogen	<i>CoNS</i> (8, 28.6%)	<i>CoNS</i> (130, 80.3%)
GP pathogens (CoNS excluded)	<i>GBS</i> (6, 30.0%) <i>Enterococcus</i> spp (4, 20%) <i>Streptococcus</i> spp (5, 25%) <i>Listeria</i> (3, 15%) <i>Diphtheroids</i> (2, 10%)	<i>Enterococcus</i> spp (22, 68.7%) (VRE 14%) <i>Bacillus</i> spp (4, 12.5%) <i>S. aureus</i> (all MSSA) (2, 6.2%) <i>GBS</i> (1, 3.1%) <i>Streptococcus</i> spp (3, 9.3%)
GN	17 (37.0%)	207 (50.1%)
GN pathogens	<i>E. coli</i> (8, 47.1%) <i>Klebsiella</i> spp (2, 11.7%) <i>S. maltophilia</i> (2, 11.7%) <i>Acinetobacter</i> spp (1, 5.8%) <i>Haemophilus</i> spp (1, 5.8%) <i>Proteus</i> spp (1, 5.8%) <i>Citrobacter</i> spp (1, 5.8%) <i>Enterobacter</i> spp (1, 5.8%)	<i>Klebsiella</i> spp (80, 38.7%) <i>E. coli</i> (54, 26%) <i>Enterobacter</i> spp (33, 16%) <i>Serratia</i> spp (16, 7%) <i>Pseudomonas</i> (8, 3.8%) <i>Acinetobacter</i> spp (8, 3.8%) <i>Citrobacter</i> spp (4, 1.9%) <i>Proteus</i> spp (2, 1%) <i>Haemophilus</i> spp (1, 0.5%) <i>S. maltophilia</i> (1, 0.5%)
Fungi	1 (2.1%)	44 (10.7%)
Most common fungi	—	<i>Candida parapsilosis</i> (23, 52.3%)



Pathogen distribution

Late onset sepsis



Νεογνική Καντιντίαση

Ελλάδα (2012-2015) και UK (2005-2014)

- Αντίστοιχα ποσοστά (10% LOS) και ηλικία εκδήλωσης
- Αλλά **μεγαλύτερο βάρος** νεογνών και **ηλικία κύησης** στην Ελλάδα
- Διαφορά στο είδος που επικρατεί
 - Ελλάδα: *C.parapsilosis* > *C. albigans*
 - UK: *C. albicans* (66 %), *C. parapsilosis* (13%), *C. tropicalis* , *C. glabrata*



Κλινικές εκδηλώσεις NK

Κλινική εικόνα ΝΚ

- Μη ειδικά συμπτώματα (θρομβοπενία, υπεργλυκαιμία, εξάνθημα, ΓΕΣ)
- Εικόνα βαριάς σήψης
- ΚΝΣ = μηνιγγοεγκεφαλίτις
- Candida στα ούρα = Διάσπαρτη λοίμωξη στα ELBW
- Επί θετικής κ/α αίματος ή ούρων απαραίτητη η εξέταση ΚΝΣ, οφθαλμών, ουροποιητικού, καρδιάς
- Ενδοκαρδίτιδα σπάνια



Ενδοκαρδίτιδα απο Candida

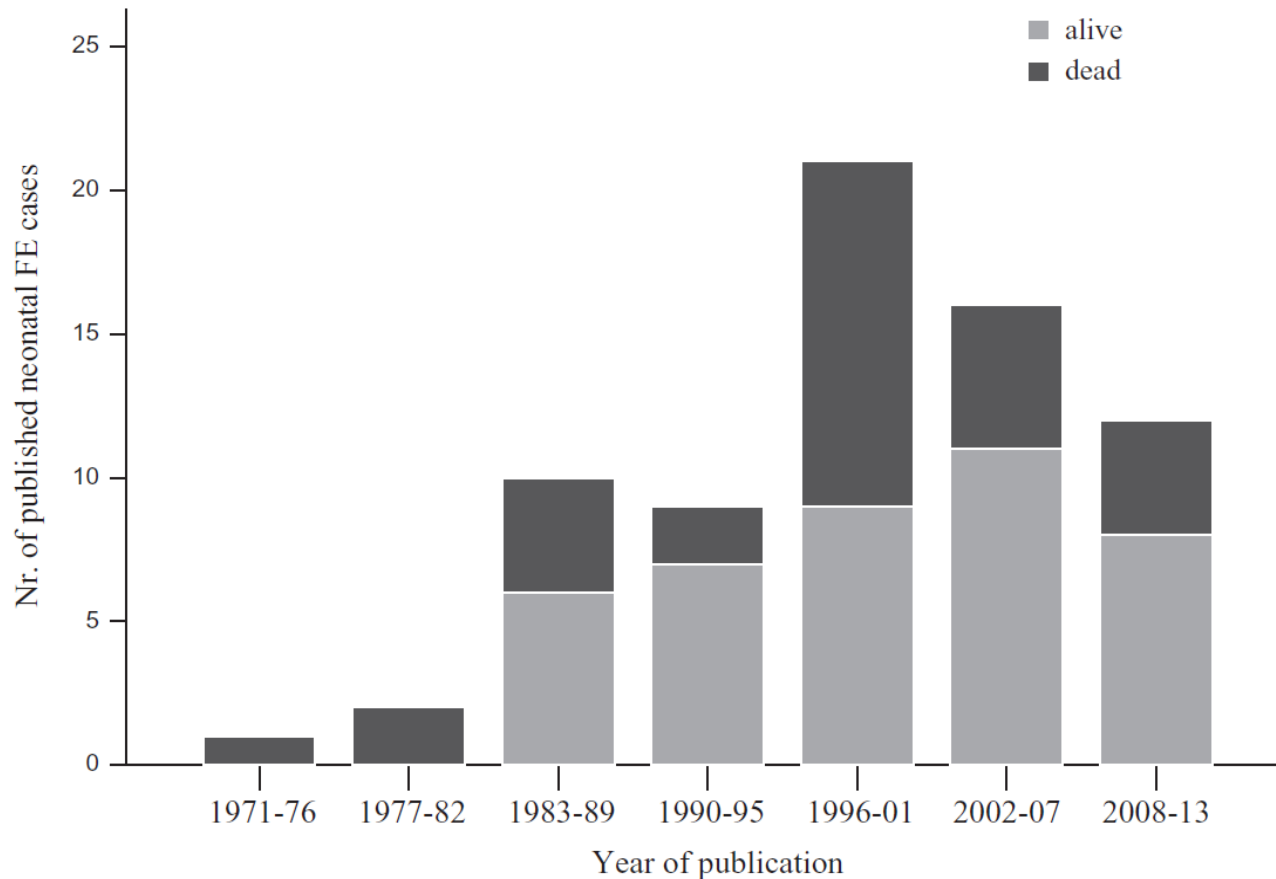
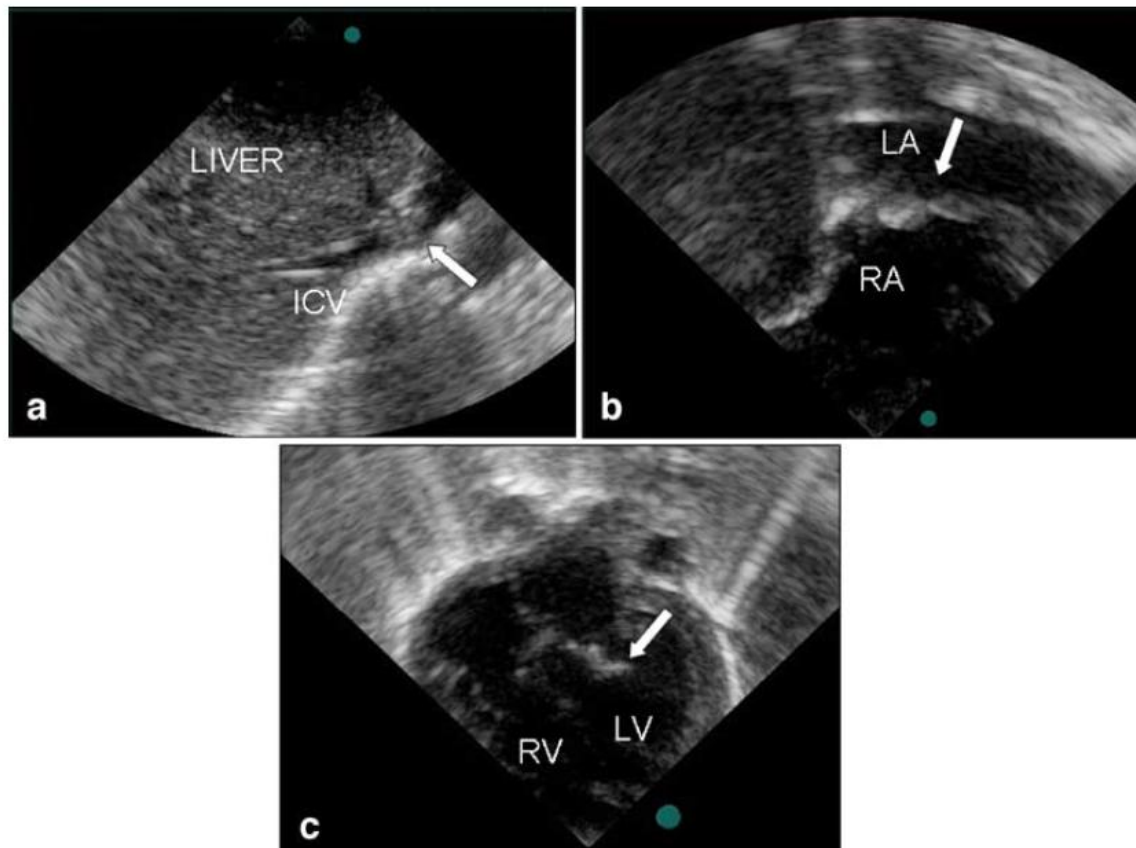
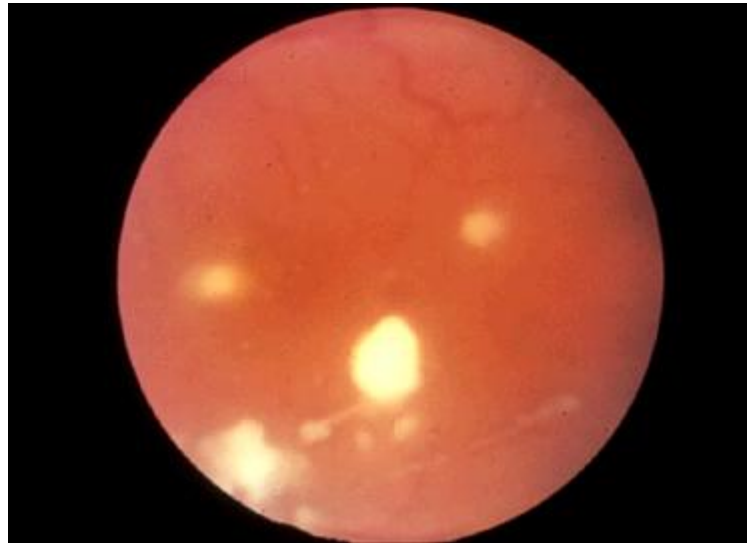


FIGURE 1. Year of publication and outcome of 71 fungal endocarditis cases reported.

Successful resolution of cardiac mycetomas by combined liposomal Amphotericin B with Fluconazole treatment in premature neonates



Ενδοφθαλμίτιδα από *Candida*



Endogenous *Candida* endophthalmitis with multiple focal white lesions within the choroid and extension of the two largest lesions through the retina into the vitreous

Courtesy of Carol Kauffman, MD



Διάγνωση ΝΚ

Διάγνωση NK

- Άμεση ανίχνευση
κ/α αίματος, ούρων, ΕΝΥ & βιοψία
- Έμμεση ανίχνευση
βιοδείκτες, τεχνικές μοριακής βιολογίας

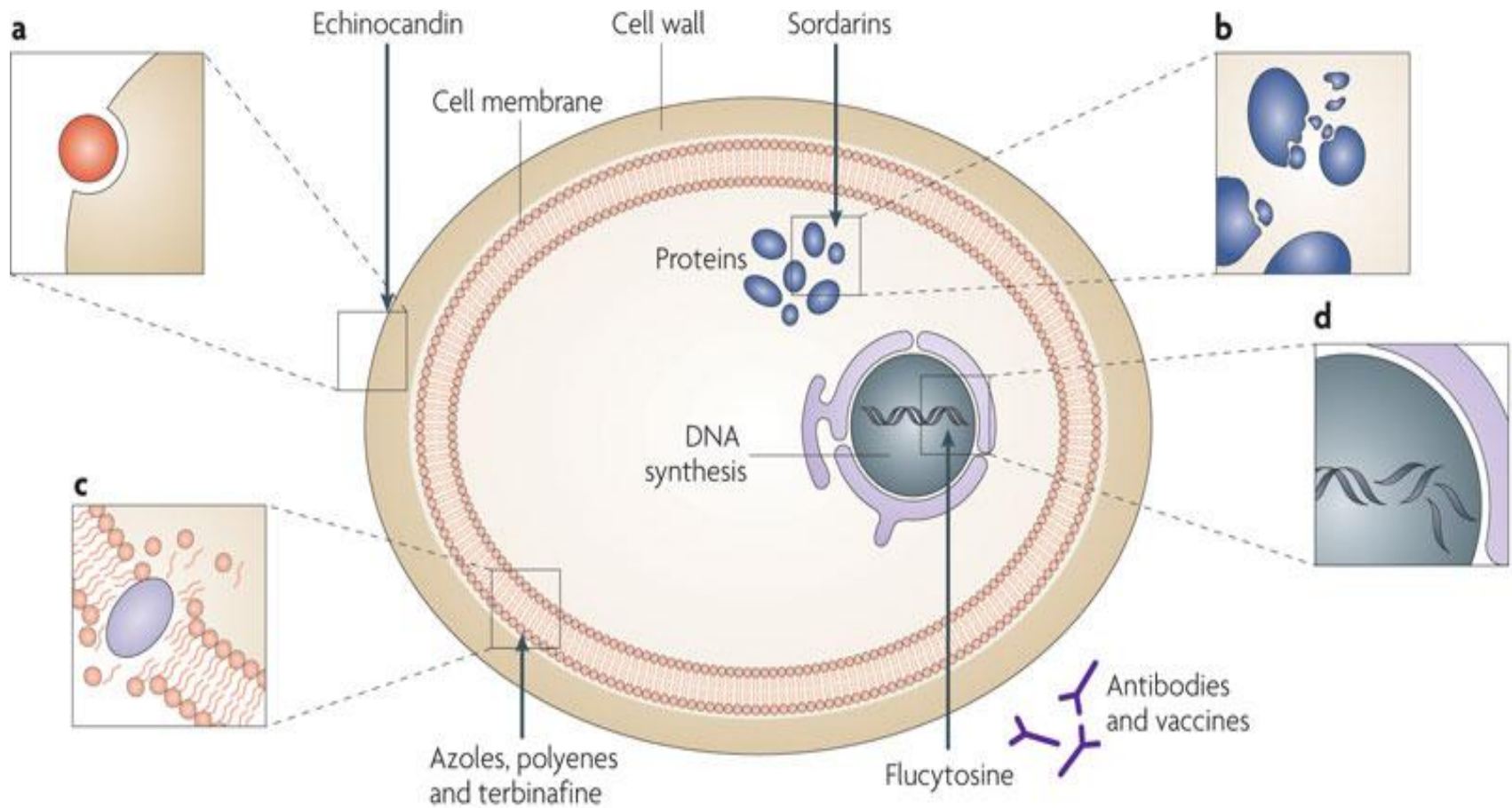
Διάγνωση ΝΚ

ΜΕΘΟΔΟΣ	ΣΧΟΛΙΑ
Καλλιέργειες	
Καλλιέργεια αίματος	GOLD STANDARD αλλά ευαισθησία 50-75% (2-4ml), median 36hrs
Καλλιέργεια ούρων ELBW	Καντινταιμία
Καλλιέργεια ENY	Μηνιγγίτιδα με αρνητικές κ/α αίματος, ENY φυσιολογικό σε μηνιγγίτιδα
Ανίχνευση αντιγόνων/ Ab	
1,3 β-D-Glucan αντιγόνο	>60pg/ml ενήλικες, υψηλότερα επίπεδα σε υγιή παιδιά, διαφορετικά cut-off Χαμηλή ευαισθησία Μικρή ποσότητα αίματος
Mannan αντιγόνο και anti-mannan Ab	Χαμηλή ευαισθησία αλλά υψηλή ειδικότητα Εξαρτάται από το είδος <i>Candida</i> Ελάχιστα δεδομένα σε παιδιά/νεογνά
Μοριακές τεχνικές	
PCR	Υψηλή ευαισθησία & ειδικότητα Ανίχνευση, ταυτοποίηση και γρήγορη διάγνωση Κόστος, διαθεσιμότητα, όγκος αίματος όσο και η κ/α



Αντιμυκητιακή θεραπεία για NK

Μηχανισμοί δράσης αντιμυκητιακών



PK/PD

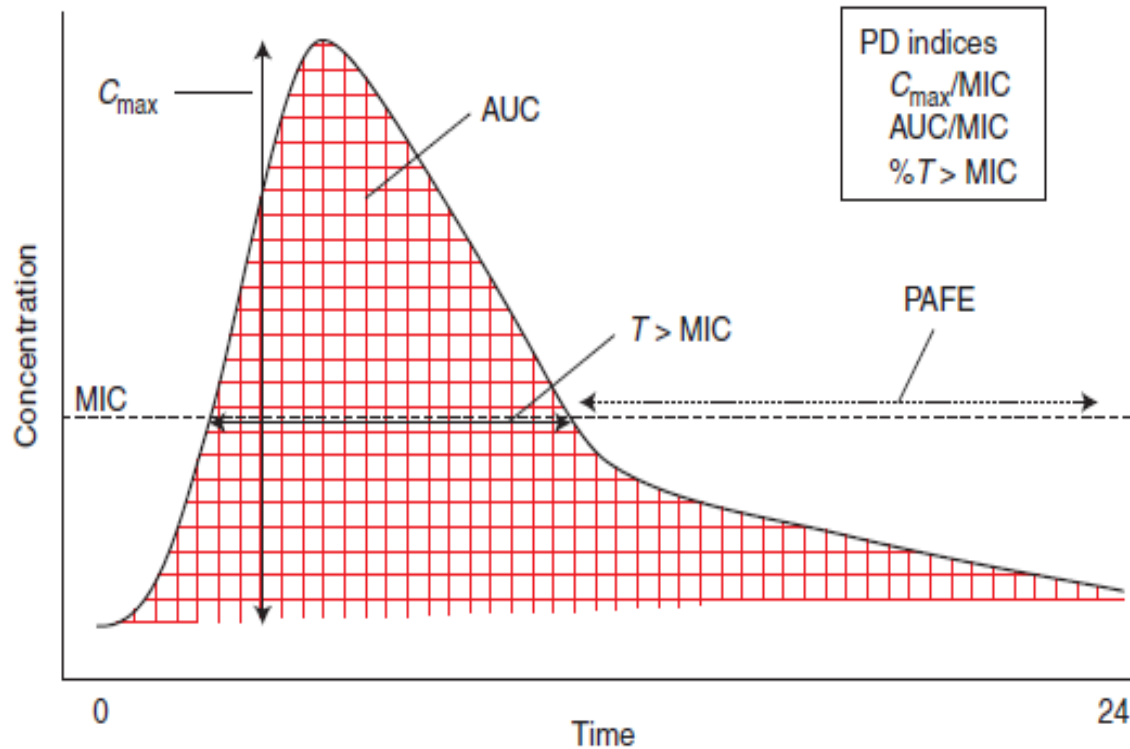


Figure 1. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of antimicrobial dosing over time relative to organism MIC. The three PD indices are also listed, including $C_{\max}/\text{MIC}$, AUC/MIC , and $\%T > \text{MIC}$.

PD index predictive of efficacy

Table 2. The major PD characteristics by fungal drug class

Drug class	Concentration dependent	Prolonged PAFE	PD index predictive of efficacy
Polyene	Yes	Yes	$C_{\max}/\text{MIC}$
Flucytosine	No	No	$T > \text{MIC}$
Azoles	No	Yes	AUC/MIC
Echinocandins	Yes	Yes	$C_{\max}/\text{MIC}$ or AUC/MIC

Αντιμετώπιση ΝΚ

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12040

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp.

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 16, 2015

IDSA GUIDELINE



IDSA

Infectious Diseases Society of America

hivma

hiv medicine association



Clinical Practice Guideline for the Management of
Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases
Society of America

Αντιμετώπιση ΝΚ - Βασικές αρχές

- Εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής η δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β (Α-II)
- Εναλλακτικά, φλουκοναζόλη (Β-II) εφόσον το νεογνό δεν είναι σε προφύλαξη
- Αντί για τα ανωτέρω μπορεί να χορηγηθεί και η λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (Β-II)
- Οι εχينوκανδίνες, με προσοχή και μόνο ως θεραπεία διάσωσης ή σε περιπτώσεις όπου αντοχή ή τοξικότητα αποκλείει τη χρήση των αντιμυκητιακών πρώτης γραμμής.
- Ενδελεχής έλεγχος νεογνού (ΕΝΥ, μάτια, ουροποιητικό, ήπαρ, σπλην) και αφαίρεση ΚΑΚ

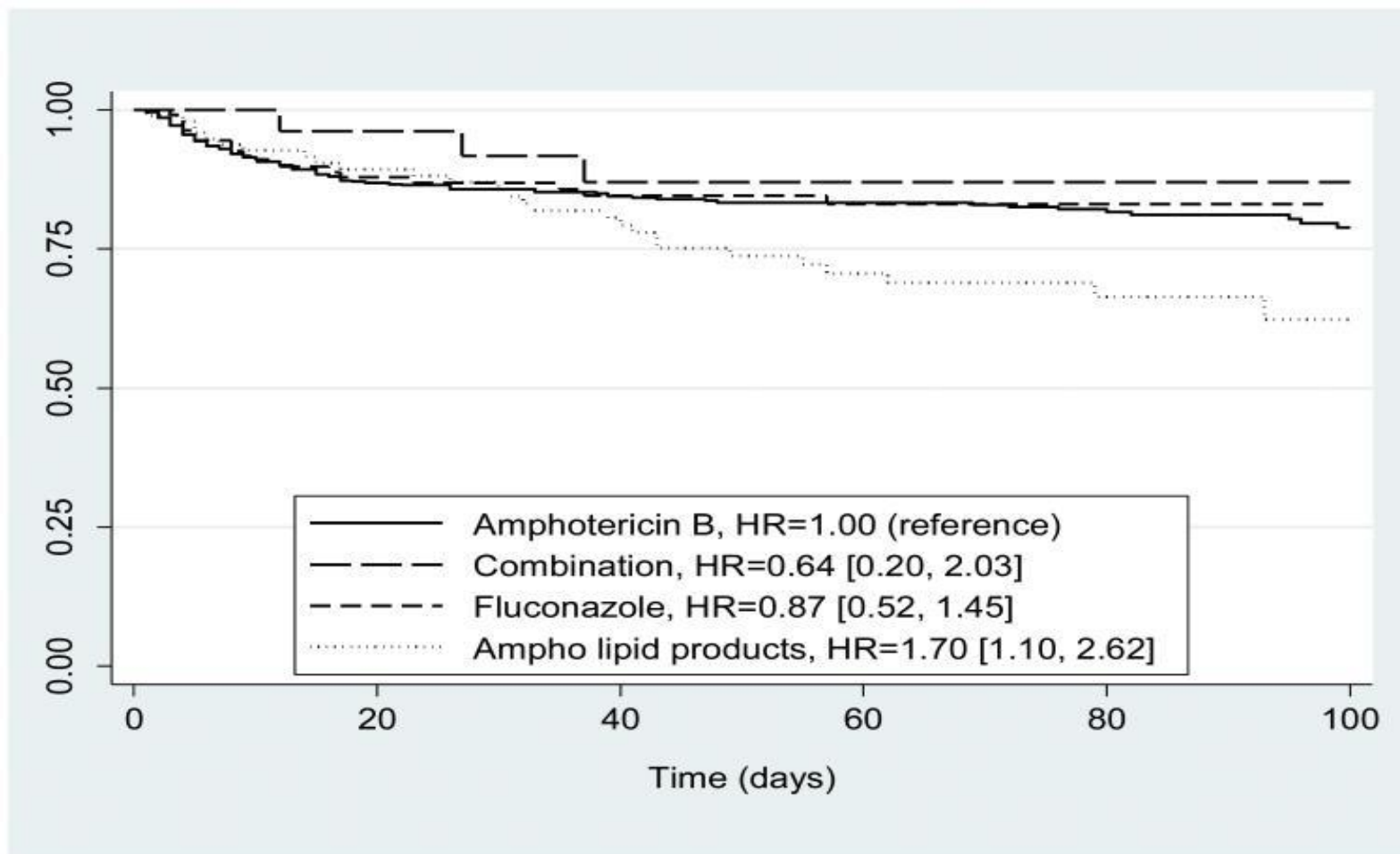
Αντιμετώπιση Καντιντίασης ΚΝΣ - Βασικές αρχές

- Εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής η δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β (Α-II)
- Εναλλακτικά η λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (Β-II)
- Προσθήκη φλουκυτοσίνης ως θεραπεία διάσωσης (προσοχή ΑΕ από ΓΕΣ, TDM)
- Φλουконаζόλη ως αποκλιμάκωση θεραπείας σε ευαίσθητα στελέχη
- Αφαίρεση προσθετικών συσκευών στο ΚΝΣ (πχ παροχετεύσεις, αναστομώσεις)
- ? εχινοκανδίνες

Αμφοτερικίνη Β στα νεογνά

- Δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β: 1 mg/kg/24ωρο
- Σύνδεση με εργοστερόλη κυτταρικής μεμβράνης → κυτταρικός θάνατος
- όχι test dose
- Καλύτερα ανεκτή στα νεογνά από μεγαλύτερα παιδιά, λιγότερο νεφροτοξική
- ↓ Mg, αναιμία, ↑ ηπατικά
- Καλύτερα επίπεδα στο ΕΝΥ (συγκριτικά με ενήλικες)!
- Λιπιδιακές μορφές: όχι σε UTI

Kaplan-Meier curve for mortality by antifungal therapy



Φλουκοναζόλη στα νεογνά

- Αναστολή σύνθεσης εργοστερόλης κυτταρικής μεμβράνης
- Ανάπτυξη αντοχής
- Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, πολύ καλά επίπεδα ENY
- Αυξημένος Vd
- Συνιστώμενη δόση: 12 mg/kg/d
- $t_{1/2} = 24$ hours
- Time to achieve target AUC > 400 mg/h/L = 5 -7 d
- PK/PD index : AUC/MIC > 50 non-achievable
- Δόση φόρτισης 25 mg/kg/d

Εχينوκανδίνες στα νεογνά

- Αναστολή σύνθεσης της β -1,3-D γλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος μυκήτων
- Μυκητοκτόνα
- Καλά ανεκτές
- ? Δόση
- ? ΚΝΣ, οφθαλμοί, ούρα
- **Μικαφουγκίνη**: 10 mg/kg/d (μεγαλύτερη δόση στα νεογνά)
- Κασποφουγκίνη : 25 mg/m²/d , RCT 2012 (30 νεογνά)
- Ανιντουλαφουγκίνη: 1,5 mg/kg/d – όχι αδειοδότηση FDA,EMA



Μικαφουγκίνη vs AmB-D Αποτελεσματικότητα – PK

ANTIMICROBIAL REPORTS

OPEN

A Phase 3 Study of Micafungin Versus Amphotericin B Deoxycholate in Infants With Invasive Candidiasis

- RCT, double blinded
- 30 νεογνά (20 MCA 10mg/kg/d vs 10 AmB-D)
- Fungal Free Survival (12/20 vs 7/10)
- ΑΕ: αναιμία , θρομβοπενία
- Έκθεση MCA > AUC/MIC

Μικαφουγκίνη vs Φλουκοναζόλη

PK - Ασφάλεια



British Journal of Clinical
Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2018) 84 1989–1999 1989

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacokinetics and safety of fluconazole and micafungin in neonates with systemic candidiasis: a randomized, open-label clinical trial

- 36 νεογνά, 1:1, RCT
- δόση εφόδου 25mg/kg/d φλουκοναζόλη ακολουθούμενη από 12 mg/kg/d
- δόση εφόδου 15mg/kg/d MCA ακολουθούμενη από 10 mg/kg/d
- ασφαλή αντιμυκητιακά

Διάρκεια Θεραπείας NK

- Καντινταιμία = 2 εβδομάδες μετά την αποστείρωση κ/α και κλινική βελτίωση
- ΚΝΣ = θεραπεία μέχρι τη βελτίωση ακτινολογικών, κλινικών και ευρημάτων ΕΝΥ, min 3 εβδομάδες
- Ενδοκαρδίτιδα = min 6 εβδομάδες, συνδυασμοί, +/- χειρουργείο



Πρόληψη Νεογνικής Καντιντίασης

Πρόληψη ΝΚ - Βασικές αρχές

- Γενικά μέτρα

Θεραπεία πιθανής λοίμωξης μητέρας

Πρόληψη ενδονοσοκομειακής μετάδοσης

Ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών και ΚΚ

- Ειδικές παρεμβάσεις

Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιακών

Χορήγηση λακτοφερίνης βοοειδών (+/- *Lactobacillus*)

Λακτοφερρίνη βοοειδών για πρόληψη NK

- Γλυκοπρωτεΐνη γάλακτος θηλαστικών
- Δόση: 100mg/day
- Δεν αλλάζει τον αποικισμό από *Candida*
- Ελάττωση επίπτωσης **όψιμης νεογνικής σηψαιμίας** συγκριτικά με placebo
- Ελάττωση επίπτωσης **διεισδυτικής καντιντίασης** συγκριτικά με placebo – (μηχανισμός:ωρίμανση εντέρου νεογνού)
- +/- *Lactobacillus rhamnosus, reuterii*



Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιακών στις MENN

Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιακών στις MENN στην Ελλάδα

Table 4 Antimicrobial Guidelines in 11 Greek Neonatal Units		
	Empiric antimicrobial policies	N (%)
Early-onset sepsis	Ampicillin+Gentamicin	9 (73)
	Benzylpenicillin+Gentamicin	2 (18)
	Ampicillin+Amikacin	1 (9)
	Cefotaxime (second line option)	7 (64)
Late-onset sepsis	Piperacillin/tazobactam+Teicoplanin	3 (27)
	Cefotaxime+Glycopeptide	3 (27)
	Meropenem+Vancomycin	2 (18)
	Piperacillin/tazobactam+Amikacin	1 (9)
	Cefepime+Vancomycin	1 (9)
	Flucloxacillin+Gentamicin	1 (9)
Antifungal prophylaxis*	Fluconazole intravenous	6 (54)
	Nystatin PO	2 (18)
	No prophylaxis	2 (18)
	No policy	1 (9)

*Where recommended, antifungal prophylaxis is for all babies<1000 g.



Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Review)

Cleminson J, Austin N, McGuire W

Prophylactic systemic antifungal therapy reduces the incidence of invasive fungal infection in very preterm or very low birth weight infants. This finding should be interpreted and applied cautiously since the incidence of invasive fungal infection was very high in the control groups of many of the included trials. Meta-analysis does not demonstrate a statistically significant effect on mortality. There are currently only limited data on the long-term neurodevelopmental consequences for infants exposed to this intervention. In addition, there is a need for further data on the effect of the intervention on the emergence of organisms with antifungal resistance.

Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιακών στις MENN

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12040

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp.

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 16, 2015

IDSA GUIDELINE



IDSA

Infectious Diseases Society of America

hivma

hiv medicine association



Clinical Practice Guideline for the Management of
Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases
Society of America

Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιακών στις MENN

- Σε MENN με υψηλή επίπτωση διεισδυτικής καντιντίασης (>10%) προτείνεται η χορήγηση **φλουконаζόλης**, 3-6mg/kg (IV, pos) 2 φορές εβδομαδιαίως και για 6 εβδομάδες σε νεογνά με ΒΓ < 1000 γρ
- Εναλλακτικά της φλουконаζόλης (μη διαθέσιμη ή αντοχή) μπορεί να χρησιμοποιηθεί pos **νυσταμυκίνη** 100000 TDS για 6 εβδομάδες σε νεογνά με ΒΓ < 1500 γρ

Συμπερασματικά για τη ΝΚ

- *Candida* σημαντικό αίτιο όψιμης νεογνικής σηψαιμίας
- Δυσμενής έκβαση - άμεση και μακροπρόθεσμη
- Ανάγκη για ταχύτερη διάγνωση
- Εμπειρική θεραπεία 1^{ης} γραμμής = δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β
- Νεότερα αντιμυκητιακά αυξάνουν τις επιλογές για τη φαρμακοθεραπεία της ΝΚ αλλά απαραίτητες μελέτες για αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, PK / PD
- Προφύλαξη με αντιμυκητιακά στις ΜΕΝΝ με υψηλή επίπτωση ΝΚ



Ευχαριστώ!

