

Invasieve schimmelinfecties bij kritiek zieke kinderen

PICU Journal Club | 21 oktober 2024

Overzicht

01

**Invasieve
schimmelinfecties**

02

**Invasieve
Candidiasis**

03

**Invasieve
Aspergillose**

04

**(Preventieve)
behandeling**

05

Take to work

REVIEW

Open Access

Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors

Olivier Brissaud^{1*}, Julie Guichoux¹, Jerome Harambat¹, Olivier Tandonnet¹ and Theoklis Zaoutis²

Abstract

Candida and *Aspergillus spp.* are the most common agents responsible for invasive fungal infections in children. They are associated with a high mortality and morbidity rate as well as high health care costs. An important increase in their incidence has been observed during the past two decades. In infants and children, invasive candidiasis is five times more frequent than invasive aspergillosis. *Candida sp.* represents the third most common agent found in healthcare-associated bloodstream infections in children. Invasive aspergillosis is more often associated with hematological malignancies and solid tumors. Recommendations concerning prophylactic treatment for invasive aspergillosis have been recently published by the Infectious Diseases Society of America. *Candida albicans* is the main *Candida sp.* associated with invasive candidiasis in children, even if a strong trend toward the emergence of *Candida non-albicans* has been observed. The epidemiology and the risk factors for invasive fungal infections are quite different if considering previously healthy children hospitalized in the pediatric intensive care unit, or children with a malignancy or a severe hematological disease (leukemia). In children, the mortality rate for invasive aspergillosis is 2.5 to 3.5 higher than for invasive candidiasis (respectively 70% vs. 20% and 30%).

Invasieve schimmelinfecties

Belangrijke oorzaak morbiditeit en mortaliteit onder (immuungecompromitteerde) gehospitaliseerde pediatrische patiënten

- Mortaliteit: 32%
- Bij maligniteiten of ernstige hematologische ziekte: incidentie 5%, mortaliteit 60%

Risicofactoren: AML, ALL, autologe HSCT, ernstige aplastische anemie, neutropenie, mucotoxische chemotherapie, myeloablatieve conditionering, HLA-mismatch graft, NICU of PICU opname, Graft-versus-Host ziekte, prematuriteit, centraal veneuze lijn

Meest voorkomende species:

- *Candida* species
- *Aspergillus* species

Invasieve candidiasis

Incidentie candidemie | 3.5 : 1000 PICU opnames

- *Candida* kolonisatie in 70% van de (met name jonge) pediatrie PICU-patiënten → geassocieerd met ↑ risico candidemie (ongeacht locatie)
- Onbehandelde candidemie kan leiden tot gedissemineerde candidiasis (meningitis, endocarditis, urineweginfecties en nier-abcessen)

Incidentie gedissemineerde/invasieve candidiasis | 0.4 : 1000 PICU opnames

- Mortaliteit: 20-30% (afhankelijk van leeftijd en species)
- Gemiddeld 21.2 dagen langere ligduur, gemiddelde toename van zorgkosten van >\$92,000 per patiënt

Meest voorkomende species bij kinderen | *C. albicans* (55%), *C. parapsilosis* (17.5% - vaker bij neonaten en TPV), *C. tropicalis* (10% - vaker bij maligniteiten/neutropenie), *C. glabrata* (2-3% - vaker bij chirurgische patiënten en CVL), *C. krusei* (2-3%)

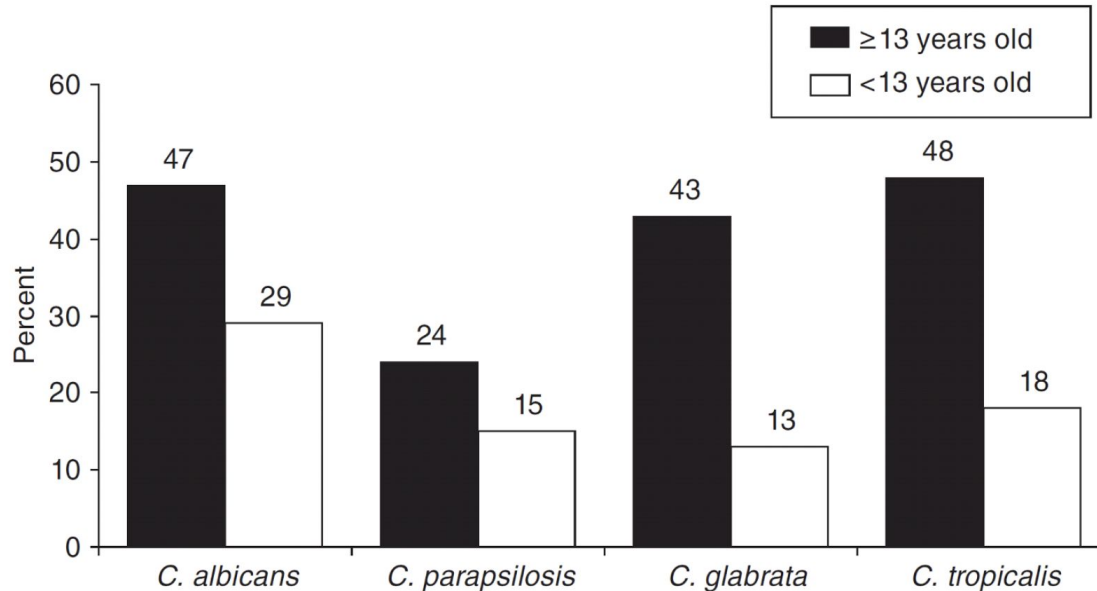
Risicofactoren voor invasieve candidiasis

	Unadjusted Odds Ratio	95% betrouwbaarheidsinterval
Aanwezigheid van een centrale veneuze katheter	13.4	4.8-37.42
Neutropenie ¹	5.6	1.12-27.79
Gebruik van antibiotica ¹	5.4	1.87-15.77
Krijgen van totale parenterale voeding (TPV)	5.3	2.8-10.05
Gebruik van carbapenems ≥ 4 dagen	3.3	1.1-9.89
Maligniteit	3.2	1.36-7.6
Parenterale of orale vancomycine (≥ 4 dagen)	3.2	1.73-5.82
Gebruik van antischimmelmiddelen ¹	2.9	1.44-5.66
Parenterale of orale vancomycine (1-3 dagen)	2.6	1.27-5.16
Niet-candida bloedbaaninfectie ¹	2.5	1.35-4.52
Breed-spectrum cefalosporines (≥ 4 dagen)	2.3	1.26-4.22
Middelen die anaërobe organismen dekken (≥ 4 dagen) ²	2.3	1.29-4.11
Gebruik van aminoglycosiden	2.1	1.17-3.74
Aanwezigheid van een arteriële lijn	1.8	1.02-3.06

¹ Binnen 15 dagen na deelname aan de studie, ² Waaronder ampicillin-sulbactam, clindamycine, imipenem, meropenem, metronidazol en ticarcillin/clavulaanzuur

Invasieve candidiasis

Mortaliteit geassocieerd met type *Candida* spp. onder patiënten met een candidemie jonger (n=144) en ouder (n=1447) dan 13 jaar



Invasieve candidiasis

Specifiek voor oncologische patiënten:

- Vaker gist- dan schimmelinfecties, treden frequent gezamenlijk op
 - Bij kinderen op de PICU met onderliggende maligniteit → voorspelde waarschijnlijkheid van een invasieve candidiasis van 17,5% naar 46%
 - Ontwikkelen van Candida-infectie:
 - 10% tijdens de inductiefase van de behandeling
 - 6% tijdens consolidatiefase van de behandeling
- Gezamenlijk verklarend voor 25,9% van de infectie-gerelateerde mortaliteit (11%)

Invasieve aspergillose

Epidemiologie:

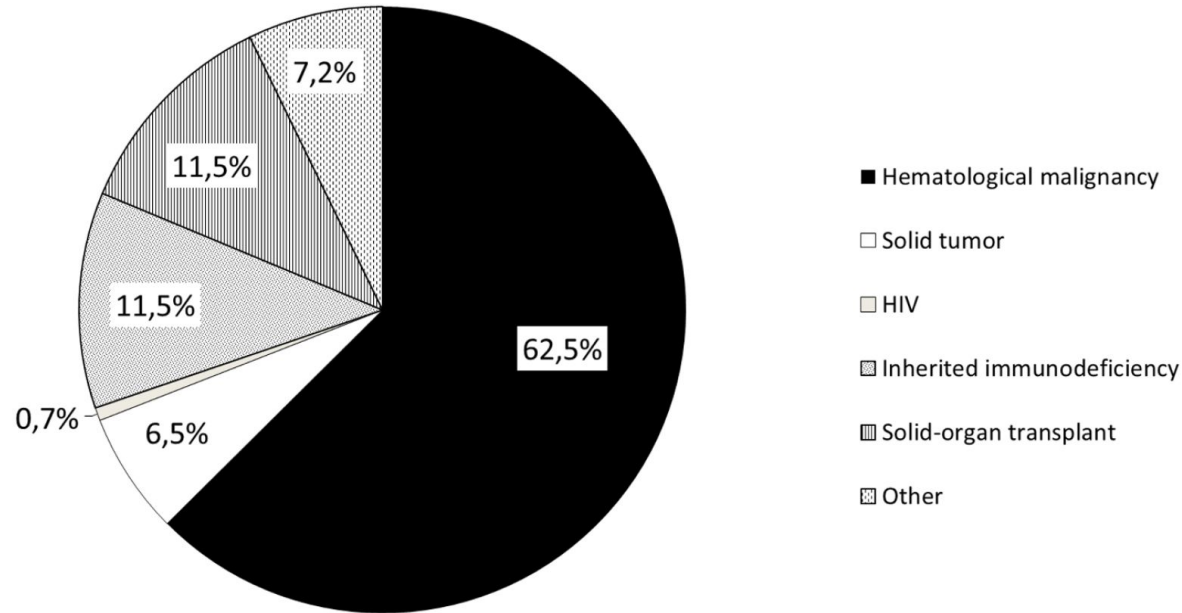
- Weinig literatuur over pediatrie (PICU) populatie → heterogeniteit studies, definitie
- Vaker gerelateerd aan hematologische maligniteiten en solide tumoren
- Grote toename in incidentie (3-4x) gezien toename kwaliteit behandeling immuungecompromitteerde patiënten

Meest voorkomende species bij kinderen | *A. fumigatus* (vaker bij pulmonale vorm), *A. nidulans*, *A. flavus* (vaker bij huidinfecties), *A. terreus*, and *A. niger*.

Lokalisatie | Meestal pulmonaal (59-91.6%), soms cutaan, cerebraal, tracheobronchiaal, renaal, in het bot, endocardiaal, in de bloedbaan en oculair

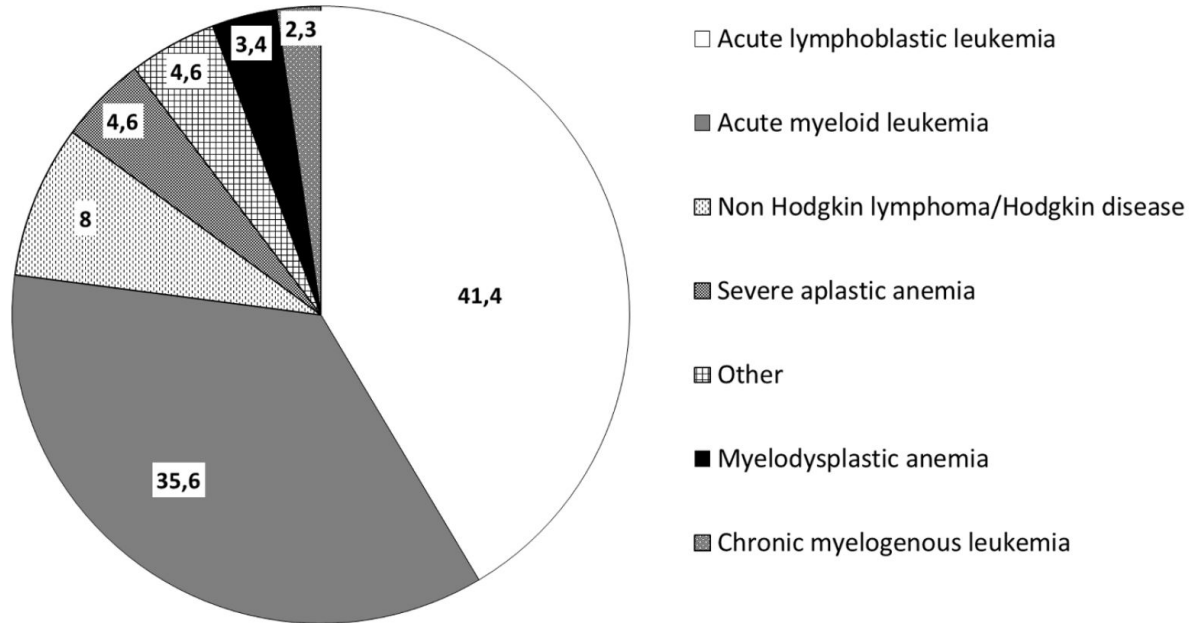
Invasieve aspergillose

Onderliggende aandoening van de 139 gevallen van invasieve aspergillose in de studie van Burgos et al. (2008)



Invasieve aspergillose

Details van de 87 onderliggende hematologische ziekten bij kinderen met invasieve aspergillose in de studie van Burgos et al (2008)



Invasieve aspergillose

Forse toename van mortaliteit in afgelopen decennia:

- Mortaliteit onder behandelde patiënten: 52,5% (Burgos et al. 2008)
- Therapeutische respons zelden boven 50% - zelfs met passende behandeling
- Risicofactoren mortaliteit: stamceltransplantatie, graft-versus-host ziekte, corticosteroid behandeling, immuundeficiënties

Verschillen in mortaliteit per ziektegroep:

- 88.1% bij breed verspreide aspergillose of CNS-betrokkenheid
- 86.7% na stamceltransplantatie
- 85.7% bij HIV/AIDS

NB: Mortaliteit bij AML en ALL normaliter laag (respectievelijk 3% en 1%), maar stijgt enorm bij invasieve aspergillose (respectievelijk 20% en 21%)

Monitoring & preventie

Invasieve candidiasis

- Monitoring uitdagend
- Bloedkweek = gouden standaard; vaak vals negatief (tot 50%) + kan tot 5 dagen duren
 - Bij candidemie → alle intravasculaire katheters (centraal, perifeer en arterieel) verwijderen of herplaatsen
 - Persisterende positieve bloedkweken → disseminatieonderzoek

Invasieve aspergillose

Serum galactomannan (cut-off: $\geq 0,5$):

- Goede sensitiviteit (~70%) bij hematologische maligniteiten of SCT
- Seriële metingen (2x/week) bij hoog-risico neutropene patiënten zonder profylaxe helpen bij vroege detectie

Preventie

TABLE I. Prevention of invasive candidiasis in neonates

Recommendation and grading	Comments	References
Oral nystatin, 1 mL 100 000 IU Q8 h (B-II)	Reduction in fungal infection, but no change in mortality, potential gut damage & NEC	[18–20]
Miconazole oral gel 15 mg Q8 h (D-II)	Concerns regarding generation of triazole resistance	[21]
Lactoferrin 100 mg/day alone or in combination with <i>Lactobacillus</i> 10 ⁶ colony-forming units per day from the third day of life until either the end of the sixth week of life or until discharge from the NICU (B-II)	Reduction in fungal infection by <i>Lactobacillus</i> and lactoferrin	[22–24]
Fluconazole 3 or 6 mg/kg 2 times per week iv or orally in ALL neonates <1000 g in NICUs with high frequency of IC (A-I)	Reduction in <i>Candida</i> colonization, fungal infection, but no change in overall mortality. Concerns for neurodevelopmental toxicity, emergence of resistant species	[19,25–37,39]
Fluconazole 3 or 6 mg/kg 2 times per week iv or orally in NICUs with a lower incidence of IC (i.e. <2%) for neonates: (a) with birth weight <1000 g, (b) who have risk factors (i.e. central venous catheters, third-generation cephalosporins and carbapenems) for the development of IC (B-II)	Decision for prophylaxis is on an individual basis	References as immediately above

**Voorspelde waarschijnlijkheden van alle combinaties van risicofactoren met >10% risico op candidemie.
Starten van anti-schimmel profylaxe bij deze populaties?**

Krijgen van antimicrobiële middelen met anti-anaërobe werking ¹	Maligniteit als co-morbiditeit	Centraal veneuze lijn	Krijgen van vancomycine ¹	Krijgen van TPV ²	Predicted probability
X	Ja	Ja	> 3 dagen	X	0.11 (0.03 - 0.31)
> 3 dagen	Ja	Ja	X	Ja	0.12 (0.03 - 0.34)
> 3 dagen	Nee	Ja	> 3 dagen	Ja	0.17 (0.09 - 0.30)
X	Ja	Ja	> 3 dagen	Ja	0.20 (0.05 - 0.51)
> 3 dagen	Ja	Ja	1 - 3 dagen	Ja	0.29 (0.08 - 0.66)
> 3 dagen	Ja	Ja	> 3 dagen	X	0.30 (0.09 - 0.64)
> 3 dagen	Ja	Ja	> 3 dagen	Ja	0.46 (0.19 - 0.75)

¹ In de 2 weken voorafgaand aan studie-deelname; ² In de week voorafgaand aan studie-deelname

Behandeling

Invasieve candidiasis

- Bij (premature) neonat < 4 weken: fluconazol
- Bij niet-neonaten (1 maand -18 jaar):
 - Eerste keus: micafungin
 - Indien hemodynamisch stabiel, niet voorbehandeld met een azole, of indien kolonisatie met echinocandine-resistente gist: fluconazol

Invasieve aspergillose

- Kinderen < 18 jaar:
 - Voriconazol iv + ambisome iv (liposomaal amfotericine B)

Take to work

Incidentie en ernst invasieve schimmelinfecties (*Candida spp.* en *Aspergillus spp.*) bij kinderen gestegen. Klinische verschijnselen zijn vaak aspecifiek.

Oorzaken:

- Meer kwetsbare patiënten door agressieve therapie (cytotoxisch, immunosuppressief)
- Behandeling met hematopoëtische stamceltransplantaties
- Gebruik van breed spectrum antibiotica

Aspergillus treft vaker patiënten met hematologische maligniteiten → pre-emptieve antifungale therapie

Uitdaging: Identificeren van kinderen met hoog risico op invasieve candidiasis op de PICU voor gerichte profylaxe.

Bronnen

1. Brissaud, O., Guichoux, J., Harambat, J., Tandonnet, O., & Zaoutis, T. (2012). Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Annals of intensive care*, 2(1), 6. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-6>
2. Pana, Z. D., Roilides, E., Warris, A., Groll, A. H., & Zaoutis, T. (2017). Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(suppl_1), S3–S11. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix046>
3. Hon, K. L. E., Chan, V. P., Leung, A. K., Leung, K. K. Y., & Hui, W. F. (2024). Invasive fungal infections in critically ill children: epidemiology, risk factors and antifungal drugs. *Drugs in context*, 13, 2023-9-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2023-9-2>
4. Hlophe, S. T., Govender, N. P., & Masekela, R. (2018). Invasive fungal infections among critically ill children: Epidemiology, risk factors and outcomes. *African journal of thoracic and critical care medicine*, 24(1), 10.7196/AJTCCM.2018.v24i1.172. <https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2018.v24i1.172>
5. King, J., Pana, Z. D., Lehrnbecher, T., Steinbach, W. J., & Warris, A. (2017). Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(suppl_1), S12–S21. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix053>
6. Hope, W. W. et al. ESCMID Fungal Infection Study Group (2012). 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 microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18 Suppl 7, 38–52. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12040>
7. Jordan, I., Balaguer, M., López-Castilla, J. D., Belda, S., Shuffelman, C., Garcia-Teresa, M. A., Madurga, P., Flores-Gonzalez, J. C., Anguita, P., Aguilar, L., & ERICAP Study Group (2014). Per-species risk factors and predictors of invasive *Candida* infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. *The Pediatric infectious disease journal*, 33(8), e187–e193. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000274>
8. S. Henriët en T. Wolfs. Invasieve schimmelinfecties. NVK Werkboek Kinderinfectieziekten.
9. SWAB. Richtlijn Invasieve schimmelinfecties. 2024.