

Krzysztof Stempniewicz^{1,3}, Wojciech Walas¹, Edyta Gregorek-Pełka^{1,4}, Ewa Kamińska²

STOSOWANIE KASPOFUNGINY U NOWORODKÓW PRZEDWCZEŚNIE URODZONYCH ZE SKRAJNIE MAŁĄ URODZENIOWĄ MASĄ CIAŁA NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH I DONIESIEŃ – Z UWZGLĘDNIENIEM DOŚWIADCZEŃ WŁASNYCH (OPIS PRZYPADKU)

THE USE OF CASPOFUNGIN IN EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS BASED ON CLINICAL TRIALS AND REPORTS CONSIDERING THE OWN EXPERIENCE (CASE REPORT)

¹Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci i Noworodków
PS ZOZ Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu

²Zakład Farmakologii Instytut Matki i Dziecka

³Oddział Noworodków Krapkowickie Centrum Zdrowia Sp. z o.o.

⁴Oddział Noworodków i Wcześnieaków

Szpital Ginekologiczno-Położniczy i Noworodków im. dr. n. med. Sergiusza Mossora w Opolu

Streszczenie

W ostatnich latach, mimo znacznego postępu w leczeniu noworodków przedwcześnie urodzonych ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała, nadal istotnym problemem pozostają ciężkie, odporne na leczenie zakażenia uogólnione, wśród których rośnie odsetek zakażeń grzybiczych. Szczególnie ważną rolę odgrywają kandydozy inwazyjne, zwłaszcza wywołane przez szczepy Candida inne niż C. albicans. W przypadku oporności na flukonazol i amfoterycynę B rozwiązaniem może być zastosowanie leku z grupy echinokandyn. W pracy omówiono farmakokinetykę kaspofunginy u noworodków i dzieci oraz dokonano przeglądu doniesień i badań klinicznych, dotyczących stosowania kaspofunginy u noworodków przedwcześnie urodzonych. Przedstawiono także opis przypadku noworodka przedwcześnie urodzonego ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała i uogólnionym zakażeniem wywołanym przez Candida glabrata, u którego – mimo leczenia zgodnego z wrażliwością grzyba – nie uzyskano poprawy klinicznej i wyjałowienia posiewów. Dopiero zastosowanie kaspofunginy w dawce 2 mg/kg mc./24 h pozwoliło na wyleczenie pacjenta. Obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny jako powikłanie leczenia. Po zakończeniu stosowania kaspofunginy parametry czynności wątroby uległy stopniowej normalizacji. Kaspofungina okazała się skuteczna w leczeniu uogólnionej grzybicy C. glabrata u noworodka przedwcześnie urodzonego, ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała. Echinokandyny, w tym kaspofungina, wydają się obiecującą alternatywą dla dotychczas stosowanych leków przeciwgrzybiczych w leczeniu inwazyjnych zakażeń Candida u noworodków. Potrzebne są jednak dalsze randomizowane badania kontrolowane z udziałem noworodków przedwcześnie urodzonych, uwzględniające odpowiednio długi okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Słowa kluczowe: kaspofungina, noworodek przedwcześnie urodzony, kandydoza inwazyjna

Abstract

In recent years, despite of significant progress in the treatment of premature infants with extremely low body weight, still a significant problem remains severe, treatment-resistant generalized infections among which the percentage of fungal infections is increasing. The invasive candidiasis, especially

caused by non-albicans species of *Candida*, are of particular importance. In the case of resistance on fluconazole and amphotericin B the use of echinocandin drug may be a useful choice. This paper reviews the pharmacokinetics of caspofungin in neonates and children, as well as the case reports and clinical trials on the use of caspofungin in neonates, including the premature infants. We describe also the premature neonate with low birth weight and a generalized infection caused by *Candida glabrata*, where, despite of the treatment based on the sensitivity of the fungus it did not achieve clinical improvement and sterilization of cultures. It was not until the lead-in of caspofungin in dose 2 mg/kg/day allowed to cure the patient. There was a transient increase in the activity of aminotransferases and level of bilirubin as a complication of treatment. At the end of application of caspofungin the liver functions have been slowly normalized. Caspofungin appeared to be effective in the treatment of systemic fungal *C. glabrata* in premature neonate with extremely low birth weight. Echinocandins, including caspofungin, appear to be a promising alternative to previously used agents in the treatment of invasive *Candida* infections in newborns. However, the further randomized trials on the use of caspofungin in preterm neonates, regarding long term follow-up, should be undertaken.

Key words: caspofungin, premature infant, systemic fungal infection

DEV. PERIOD MED., 2014, XVIII, 2, 221-227

WPROWADZENIE

Mimo znacznego postępu w leczeniu noworodków przedwcześnie urodzonych ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała, nadal istotnym problemem pozostają ciężkie, odporne na leczenie zakażenia uogólnione. Wśród nich znaczącą rolę odgrywają zakażenia grzybicze, w tym kandydozy inwazyjne (CI), zwłaszcza wywołane przez szczepy *Candida* inne niż *C. albicans* (1). Szacuje się, że w ostatnich 20 latach częstość występowania CI wzrosła pięciokrotnie, zmieniła się też ich etiologia. Dominujące w latach 80. ubiegłego wieku zakażenia *C. albicans* obecnie stanowią jedynie około 50% wszystkich zakażeń, pozostałe są wywołane przede wszystkim przez *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. krusei* (2). Inwazyjne zakażenia grzybicze coraz częściej występują w oddziałach intensywnej terapii dziecięcej (1, 3-7). Ocenia się, że u noworodków przedwcześnie urodzonych z bardzo małą masą ciała (VLBW) odsetek CI wynosi 2-5% (8), podczas gdy u noworodków ze skrajnie małą masą ciała sięga już 8-10% (9, 10), a według innych autorów u noworodków z masą ciała <750 g lub urodzonych <26. tygodnia ciąży wynosi aż 20% (11). Śmiertelność noworodków w następstwie grzybic inwazyjnych wynosi około 25% i jest większa niż w wyniku inwazyjnych zakażeń bakteryjnych (12-14). Wczesne wdrożenie skutecznego leku przeciwgrzybiczego zmniejsza ryzyko rozsiewu *Candida* spp. drogą krwi do narządów (1).

W leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u noworodków stosowane są leki należące do 3 grup: polieny (amfoterycyna B), triazole (flukonazol, worykonazol) oraz najnowsze – echinokandyny (kaspofungina, mykofenina). Wszystkie wymienione preparaty są zarejestrowane w Polsce, a lekami I rzutu są flukonazol i amfoterycyna B, która jest stosowana, gdy patogenem są szczepy inne niż *C. albicans*. Ze względu na narastające zjawisko oporności coraz większym problemem jest leczenie grzybic, w których czynnikiem etiologicznym jest odporny zarówno

w warunkach *in vitro*, jak i klinicznie na flukonazol i amfoterycynę B (3-5, 15, 16). W takim przypadku skutecznym może być zastosowanie worykonazolu lub leku z grupy echinokandyn, np. kaspofunginy (3).

STOSOWANIE KASPOFUNGINY U NOWORODKÓW

Kaspofungina była pierwszą echinokandyną wprowadzoną do leczenia w 2001 r., a także pierwszą dopuszczoną w 2008 r. przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*; FDA) do stosowania u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy życia. Ze względu na małą liczbę badań z udziałem noworodków i najmłodszych niemowląt kaspofungina jest w Polsce i innych krajach europejskich zarejestrowana do stosowania dopiero u dzieci powyżej 12 miesięcy życia. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Candidas dopuszcza jednak w uzasadnionych przypadkach jej stosowanie także u dzieci młodszych, w tym u niemowląt w wieku poniżej 3. miesięcy życia (17). Jednocześnie coraz liczniejsze są doniesienia o jej skutecznym i bezpiecznym stosowaniu u noworodków, włącznie z noworodkami przedwcześnie urodzonymi.

Zgodnie z rekomendacjami ogłoszonymi w 2012 r. przez *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) (18) kaspofungina jest zalecana w leczeniu kandydoz inwazyjnych (z wyjątkiem zakażeń ośrodkowego układu nerwowego) u noworodków i dzieci. Zalecenia te wsparto kategoryzacją (od A-I do E-III), wynikającą z analizy rezultatów badań przeprowadzonych zgodnie z EBM (*Evidence Based Medicine*) (19). Kaspofungina, podobnie jak mykofenina i postać liposomalna amfoterycyny B, otrzymały w odniesieniu do leczenia CI u noworodków i dzieci najwyższą kategorię A-I, charakteryzującą się największą siłą zaleceń i jakością dowodów (tzw. mocne dowody pochodzące z więcej niż jednego randomizowanego badania kontrolowanego).

W rekomendacjach tych flukonazol sklasyfikowano jako lek kategorii A-I jedynie w odniesieniu do zapobiegania CI, natomiast w ich leczeniu – podobnie jak worykonazol – jako lek kategorii B-I (tzw. umiarkowanie silne dowody pochodzące z więcej niż jednego randomizowanego badania kontrolowanego) (18).

AKTYWNOŚĆ PRZECIWGRZYBICZA KASPOFUNGINY

Mechanizm działania echinokandyn polega na hamowaniu syntezy beta-(1,3)-D-glukanu, ważnego składnika ściany komórkowej grzybów pleśniowych i drożdżaków. Aktywność kaspofunginy obejmuje rodzaj *Candida* (m.in. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. dublinensis*, *C. parapsilosis* – większe wartości MIC) oraz rodzaj *Aspergillus* (m.in. *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*) (20, 21). Lek wykazuje działanie grzybobójcze wobec *Candida* spp. oraz grzybostatyczne wobec *Aspergillus* spp. (20). Kaspofungina działa na izolaty grzybów opornych na flukonazol, amfoterycynę B i flucytozynę, w tym na izolaty z mutacjami transportowymi, które odpowiadają za oporność wielolekową. Oporność klinicznych izolatów *Candida* spp. i *Aspergillus* spp. na kaspofunginę występuje rzadko (20).

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE KASPOFUNGINY U NOWORODKÓW I DZIECI

Kaspofungina ma umiarkowanie nieliniową farmakokinetkę: kumulacja leku zwiększa się wraz z dawką, czas wystąpienia stanu równowagi w surowicy po podaniu wielokrotnym także zależy od dawki (22). Lek jest w 97% wiązany z białkami osocza. Dobrze przenika do tkanek i płynów organizmu, z wyjątkiem płynu mózgowo-rdzeniowego i moczu. Decydującym mechanizmem wpływającym na klirens osoczowy kaspofunginy jest faza dystrybucji. Z badań u dorosłych wiadomo, że eliminacja leku zachodzi trójfazowo; lek charakteryzuje się krótką fazą α oraz wydłużonymi fazami β ($T_{0,5} = 9-11$ h) i γ ($T_{0,5} = 45$ h) (22).

Właściwości farmakokinetyczne kaspofunginy zostały dobrze udokumentowane u dzieci i młodzieży ($n = 124$) w wieku od 3 miesięcy życia do 17 lat (23, 24). Walsh i wsp. (23) wykazali, że u dzieci z CI, otrzymujących kaspofunginę raz na dobę w dawce 1 mg/kg mc. podawanej wielokrotnie, stężenia leku w surowicy były mniejsze, AUC_{0-24h} o 46% mniejsze, a klirens większy niż w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/m² pc. Po zastosowaniu u dzieci dawki w przeliczeniu nie na masę, lecz na powierzchnię ciała, nie obserwowano różnic w odniesieniu do klirensu i wartości AUC_{0-24h} w porównaniu z dorosłymi. Zasadniczo jednak parametry farmakokinetyczne i stężenie leku w surowicy wykazywały tendencję w kierunku zależności od masy i wieku dziecka, i były mniejsze u dzieci młodszych. W drugim badaniu, przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 10 do 22 miesięcy życia z gorączką i neutropenią, leczonych kaspofunginą w dawce 50 mg/m² pc./24 h, stężenia leku były porównywalne z występującymi u pa-

cientów dorosłych, otrzymujących dawkę 50 mg raz na dobę (24). Uwzględniając wyniki tych badań, zaleca się u dzieci od 2. roku życia i młodzieży stosowanie dawki nasycającej 70 mg/m² pc., a następnie dawki 50 mg/m² pc. podawanej raz na dobę.

U noworodków, w tym, przedwcześnie urodzonych (wiek płodowy 24-41 tygodni), i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy życia przeprowadzono tylko jedno badanie farmakokinetyki kaspofunginy stosowanej w dawce 25 mg/m² pc., jednak jego wyniki były podobne, jak u dzieci starszych i dorosłych (25). Wykazano, że stosowanie w tej grupie wiekowej kaspofunginy w dawce 25 mg/m² pc. raz na dobę zapewnia podobne stężenia w surowicy, jak u dorosłych po stosowaniu 50 mg raz na dobę. Zalecana dawka u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy życia, ustalona na podstawie analizy farmakokinetycznej wyników tego badania, wynosi 25 mg/m² pc. (co odpowiada 2 mg/kg mc./24 h), bez podawania dawki nasycającej.

OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci żeńskiej, z ciąży pierwszej, urodzony w 25. tygodniu za pomocą cięcia cesarskiego z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu. U matki stwierdzono nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą, zakażenie dróg moczowych i niedoczynność tarczycy; na 5 dni przed porodem podano matce deksametazon. Dziecko uzyskało ocenę w skali Apgar: 6/6/7 pkt, urodzeniowa masa ciała: 630 g.

Po urodzeniu noworodek wymagał intubacji i wdrożenia wentylacji mechanicznej. Z powodu zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) podano dotchawiczo surfaktant. Rozpoczęto antybiotykoterapię (ampicylina i netylmycyna) oraz profilaktykę przeciwgrzybiczą (flukonazol). W 3. dobie życia stan dziecka uległ pogorszeniu, wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na tlen, spadek ciśnienia tętniczego i bezmocz. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększone wartości parametrów stanu zapalnego, niedokrwistość, nasilenie kwasicy metabolicznej, dyselektrolitemię. Zmodyfikowano antybiotykoterapię, podając meropenem i linezolid, wypełniono dodatkowo łożysko naczyniowe, zastosowano dopaminę oraz lek moczopędny (furosemid), przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Wdrożone postępowanie ustabilizowało i poprawiło stan ogólny dziecka. Parametry stanu zapalnego także uległy normalizacji.

W 10. dobie życia stwierdzono w badaniu echokardiograficznym hemodynamicznie istotny przewod tętniczy. W 12. dobie życia dziecko zakwalifikowano do chirurgicznego zamknięcia przewodu tętniczego. Okres pooperacyjny powikłany był niewydolnością krążenia i nerek, co wymagało intensywnego wypełniania łożyska naczyniowego płynami, włączenia amin katecholowych (dopamina i dobutamina) oraz leku moczopędnego (furosemid). Uzyskano stopniową i systematyczną poprawę, która umożliwiła odstawienie katecholamin, redukcję parametrów wentylacji i normalizację czynności nerek. Zakończono podawanie antybiotyków, ale kontynuowano profilaktyczne stosowanie flukonazolu.

W 35. dobie życia dziecka nastąpiło kolejne pogorszenie stanu klinicznego i wzrost parametrów stanu zapalnego. W posiewach z moczu, wydzieliny oskrzelowej i w wymazie z odbytu wyhodowano *C. glabrata*. Posiew z krwi był ujemny. Na podstawie stanu klinicznego i wyniku badań mikrobiologicznych rozpoznano grzybicę uogólnioną. Wykazano oporność *C. glabrata* w warunkach *in vitro* na flukonazol i worykonazol, natomiast wrażliwość (MIC 0,5-1) na amfoterycynę B i flucytozynę. Do leczenia, zgodnie z mykogramem, włączono amfoterycynę B. Mimo trwającego 17 dni leczenia celowanego nie uzyskano poprawy stanu klinicznego, nie uległy także obniżeniu parametry stanu zapalnego. W posiewie z moczu i kału nadal izolowano *C. glabrata*. Grzybica była powikłana pancytopenią, którą leczono, stosując transfuzje uzupełniające preparatów krwinek czerwonych i płytek krwi oraz podając immunoglobuliny i filgrastim.

W 52. dobie życia do leczenia wprowadzono kaspofunginę (Cancidas – Merck Sharp & Dohme, Niemcy) w dawce 25 mg/m² pc., tj. 2 mg/kg mc./dobę; lek podawano w 2-godzinnej infuzji. Podczas leczenia kaspofunginą wystąpiło przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT 47 jm./l, AspAT 214 jm./l, GGTP 379 jm./l) oraz stężenia bilirubiny bezpośredniej (99,18 μmol/l). Po włączeniu kaspofunginy obserwowano stopniową poprawę stanu klinicznego i zwiększenie liczby składników morfotycznych krwi. W 76. dobie życia stan dziecka poprawił się na tyle, że możliwa była ekstubacja, przez kolejne 2 tygodnie dziecko wymagało wsparcia oddechowego w systemie IF, a następnie tlenoterapii biernej. Po 35 dniach leczenia i uzyskaniu jałowych wyników posiewów odstawiono kaspofunginę. W czasie dalszej hospitalizacji obserwowano powolną poprawę parametrów czynności wątroby.

Poza opisanymi wcześniej powikłaniami, w trakcie leczenia noworodka wystąpiły: 1. zakrzepica żył udowych – zastosowano heparynę drobnocząsteczkową, 2. nadciśnienie tętnicze – zastosowano inhibitor konwertazy angiotensyny (kaptopryl) i lek moczopędny (furosemid), 3. retinopatia – w 67. dobie życia wykonano fotokoagulację laserową siatkówki obu oczu, 4. zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej – zastosowano suplementację fosforanów. Na podstawie kryteriów Jobe'a i Bancalariego (26) rozpoznano również ciężką postać dysplazji oskrzelowo-płucnej. Tlenoterapię bierną kontynuowano do 110. doby życia, a kortykosteroidoterapię wziewną (budezonid) – do 118. doby życia. Dziecko wypisano do domu w stanie dobrym w 130. dobie życia z masą ciała 2870 g. Po wypisie do domu dziecko zostało zakwalifikowane do podawania paliwizumabu.

DYSKUSJA

Czynnikami ryzyka CI w oddziałach intensywnej terapii dziecięcej są: przedłużający się czas leczenia (>8 dni) przedłużona intubacja, kaniulacja żył centralnych, ostra niewydolność nerek, wstrząs, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego, neutropenia, dysfunkcja neutrofilii lub limfocytów T, antybiotykoterapia o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, kortykosteroidoterapia, stosowanie antagonistów receptora H₂, żywienie po-

zajelitowe, zabiegi operacyjne (szczególnie przewodu pokarmowego), przeszczepy, a także wcześniactwo, niedotlenienie okołoporodowe, wady wrodzone (4, 7). Ryzyko wystąpienia grzybicy wzrasta, gdy zachodzi kilka z wymienionych czynników jednocześnie. W opisanym przez nas przypadku stwierdzono wiele czynników ryzyka wystąpienia grzybicy inwazyjnej: pacjent był noworodkiem urodzonym przedwcześnie, wymagającym długotrwałej wentylacji mechanicznej, z kaniulą w żyłę centralnej, stosowano u niego antybiotyki o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym oraz żywienie pozajelitowe, ponadto dziecko przeszło zabieg operacyjny, a leczenie było powikłane wystąpieniem neutropenii i niewydolności nerek.

W opisanym przez nas przypadku, mimo dobrej wrażliwości izolowanego drobnoustroju na amfoterycynę B w warunkach *in vitro*, nie stwierdzano poprawy klinicznej. W takiej sytuacji zalecane jest zastosowanie innego leku przeciwgrzybiczego (27, 28). Wobec oporności *in vitro* na worykonazol zdecydowano się na włączenie kaspofunginy. U dorosłych i dzieci w wieku od 12 miesięcy życia do 17 lat zaleca się podanie dawki nasycającej kaspofunginy 70 mg/m² pc., a następnie 50 mg/m² pc./24 h raz na dobę. Sugerowana w ChPL leku Cancidas dawka u noworodków wynosi 25 mg/m² pc./24 h raz na dobę (bez stosowania dawki nasycającej) (17), jednak różne prace przedstawiają zróżnicowane dawkowanie kaspofunginy u noworodków (5, 15, 16, 27- 36, 38).

Pierwsze doniesienie, opisujące zastosowanie kaspofunginy u noworodka, pochodzi z 2003 roku i dotyczy kandydozy *C. guilliermondii* odpornej na leczenie amfoterycyną B i flucytozyną. U noworodka urodzonego w 24. tygodniu ciąży, ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała, Hesseling i wsp. (30) zastosowali dawkę nasycającą 50 mg/m² pc., a następnie dawkę 35 mg/m² pc./24 h. Leczenie zakończyło się niepowodzeniem.

Yalaz i wsp (31) obserwowali skuteczność i dobrą tolerancję kaspofunginy podawanej w dawce nasycającej 50 mg/m² pc. przez 3 dni, a następnie w dawce 25 mg/m² pc./24 h, u noworodka przedwcześnie urodzonego (wiek płodowy 27 tygodni, urodzeniowa masa ciała 980 g), u którego rozpoznano kandydozę inwazyjną *C. parapsilosis* oporną na leczenie amfoterycyną B i flukonazolem.

Smith i wsp. (27) u noworodka urodzonego w 25. tygodniu ciąży z urodzeniową masą ciała 810 g, z kandydozą *C. albicans* oporną na leczenie amfoterycyną B, stosowali znacznie większe dawki – 100 mg/m² pc. (tj. 8 mg/kg mc.) jako dawkę nasycającą, a następnie 70 mg/m² pc./24 h (6 mg/kg mc./24 h). W opisanym przypadku konieczne było przerwanie stosowania leku wskutek wystąpienia działań niepożądanych (hiperkalcemia), a następnie zmniejszenie dawki do 35 mg/m² pc./24 h (3 mg/kg mc./24 h). Podobnie duże dawki kaspofunginy – 50 mg/m² pc./24 h, bez dawki nasycającej, stosowali również Natale i wsp. (32).

Seo i wsp. (16) opisali przypadek noworodka urodzonego przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała (wiek płodowy 33 tygodnie, urodzeniowa masa ciała 1140 g, punktacja w skali Apgar: 2/3), u którego rozpoznano oporną na leczenie grzybicę wywołaną przez *C. albicans*. Początkowo dziecko leczono amfoterycyną B,

następnie dołączono flukonazol. Wobec braku skuteczności leczenia zmodyfikowano terapię, dołączając kaspofunginę w dawce 2 mg/kg mc./24 h. To postępowanie również nie przyniosło efektu, stan pacjenta uległ poprawie dopiero po zwiększeniu dawki kaspofunginy do 4-6 mg/kg mc./24 h (50-70 mg/m² pc./24 h).

U noworodka urodzonego przedwcześnie w 26. tygodniu ciąży, ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała (780 g) i kandydozą oporną na amfoterycynę B, Lopes i wsp. (33) zastosowali z powodzeniem kaspofunginę w dawce 2 mg/kg mc./24 h.

Niepowodzeniem zakończyło się leczenie kaspofunginą noworodka ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała (770 g, wiek płodowy 26 tygodni) z kandydemią *C. albicans* oporną na leczenie amfoterycyną B. Początkowo lek stosowano w dawce 1,5 mg/kg mc./24 h, jednak ze względu na wystąpienie ostrej niewydolności nerek z hiperkaliemią oraz cholestazy zmniejszono ją do 1 mg/kg mc./24 h. Leczenie trwało 28 dni, lecz po 15 dniach od jego zakończenia nastąpił nawrót kandydemii i objawy kandydozy rozsianej (serce, nerki, skóra); pomimo dalszego leczenia dziecko zmarło wskutek niewydolności wielonarządowej (34).

Mondello i wsp. (35) opisali zastosowanie kaspofunginy w dawce 25 lub 50 mg/m² pc./24 h u 15 noworodków, w tym 14 przedwcześnie urodzonych (urodzeniowa masa ciała 600-1460 g, wiek płodowy 24-32 tygodnie) z CI wywołaną przez *C. albicans*, *C. krusei* lub *C. parapsilosis*, oporną na amfoterycynę B. Autorzy obserwowali skuteczność kaspofunginy w dawce 50 mg/m² pc./24 h stosowanej przez 15-21 dni oraz brak działań niepożądanych, natomiast w grupie otrzymującej mniejszą dawkę troje dzieci zmarło wskutek kandydozy.

W kontrolowanym badaniu retrospektywnym z udziałem 13 noworodków (w tym 12 urodzonych w 24.-28. tygodniu ciąży, z urodzeniową masą ciała 530-1000 g) z CI wywołaną przez *C. albicans* i *C. parapsilosis* oporną na konwencjonalne leki przeciwgrzybicze, Natarajan i wsp. (36) stosowali kaspofunginę przez 2-43 dni (średnio 18 dni) w skojarzeniu ze stosowaną wcześniej amfoterycyną B i/lub flukonazolem, względnie z flucytozyną. U większości noworodków dawka kaspofunginy wynosiła 1 mg/kg mc./24 h, pięcioro dzieci otrzymało dodatkowo dawkę nasycającą 1,5 mg/kg mc./24 h. Średnio po 3 dniach od włączenia kaspofunginy uzyskano u 11/13 dzieci jałowe posiewy z krwi, podczas gdy u noworodków z grupy kontrolnej, które nie otrzymywały kaspofunginy, jałowe posiewy z krwi otrzymano jedynie u 5/13 dzieci. Niestety, śmiertelność w obu grupach była duża (7 vs 6).

Inni badacze, m.in. Odio i wsp. (15), stosując kaspofunginę u 10 noworodków (w tym 9 przedwcześnie urodzonych) ocenili jako skuteczną dawkę nasycającą 1 mg/kg mc./24 h (podawaną przez dwa dni), a następnie 2 mg/kg mc./24 h.

Granados-Perales i Ugalde-Fernandez (28) opisali przypadek trojaczek z zakażeniem *C. parapsilosis*, u których zastosowano leczenie skojarzone, tj. kaspofunginę w dawce 2 mg/kg mc./24 h w połączeniu z liposomalną postacią amfoterycyny B.

Większość powyższych doniesień stanowią badania retrospektywne lub opisy przypadków. W ostatnich latach

przeprowadzono jednak także badania prospektywne kaspofunginy, w tym jedno z randomizacją (5, 25, 37).

W farmakokinetycznym badaniu prospektywnym Saez-Llorens i wsp. (25) oznaczali stężenia kaspofunginy we krwi u 18 noworodków (wiek płodowy 24-41 tygodni) i niemowląt w wieku do 11 tygodni, które otrzymywały dawkę 25 mg/m² pc./24 h. Stężenia w surowicy były zbliżone do obserwowanych u dorosłych, otrzymujących zalecaną dawkę 50 mg/m² pc./24 h. Dawka 25 mg/m² pc./24 h u noworodków, w tym także przedwcześnie urodzonych, odpowiada dawce 2 mg/kg mc./24 h. Autorzy nie podali danych dotyczących skuteczności leczenia, natomiast lek był dobrze tolerowany.

W prospektywnym, porównawczym badaniu randomizowanym z podwójnie ślepią próbą (5), przeprowadzonym z udziałem 32 noworodków z CI wywołaną przez *C. albicans* lub *C. parapsilosis*, wykazano istotnie większą skuteczność kaspofunginy w dawce 2 mg/kg mc./24 h w porównaniu z amfoterycyną B w dawce 1 mg/kg mc./24 h (86,7 vs 41,7%). Odsetek działań niepożądanych był istotnie większy w grupie leczonej amfoterycyną B (64,7%) niż kaspofunginą (26,7%).

W dużym, międzynarodowym badaniu prospektywnym (37), przeprowadzonym z udziałem 221 dzieci, uczestniczyło 25 noworodków (wiek płodowy 25-38 tygodni; urodzeniowa masa ciała 384-1040 g) z rozpoznaniem kandydozy inwazyjnej wywołanej przez *C. albicans* (48%), *C. parapsilosis* (28%), *C. glabrata* oraz inne *Candida* spp. (28%), u których stosowano różne leki przeciwgrzybicze, w tym kaspofunginę (brak informacji o wielkości dawki). Autorzy podkreślają, że niezależnie od zastosowanego leku współczynnik wyleczenia kandydozy *C. albicans* i *C. parapsilosis* u noworodków wynosił 100% i był większy niż u dzieci (76%).

W opisanym przez nas przypadku noworodka przedwcześnie urodzonego z kandydozą *C. glabrata* skuteczna była dawka 2 mg/kg mc./24 h (tj. 25 mg/m² pc./24 h) stosowana raz na dobę, bez podania dawki nasycającej. Takie samo dawkowanie zastosowali w swoim badaniu m.in. Saez-Llorens i wsp. (25), uzyskując u noworodków stężenia we krwi porównywalne ze stężeniami u dorosłych, leczonych kaspofunginą w dawce 50 mg/m² pc./24 h.

W powyższych badaniach i opisanym przypadku odnotowano dobrą tolerancję kaspofunginy u noworodków. Niemniej jednak lek ten może wywoływać działania niepożądane, takie jak przemijające zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz, objawy cholestazy), gorączka, wysypka, ból głowy, wymioty, zapalenie żył, hiperkalcemia (5, 27, 32, 36, 38, 39). Objawy te występują jednak rzadko, a wielu autorów podkreśla bezpieczeństwo stosowania kaspofunginy u noworodków (5, 15, 16, 20, 25, 28, 30, 40, 41). W opinii niektórych badaczy jest ono większe niż w przypadku flukonazolu i amfoterycyny B (5, 16, 27). U naszego pacjenta obserwowaliśmy przemijające zaburzenia czynności wątroby. Nie można wykluczyć, że były one spowodowane grzybicą, jednak korelacja czasowa z leczeniem kaspofunginą wskazuje raczej na jatrogeny charakter tych zaburzeń.

W opinii FDA (cyt. wg 21) kaspofungina jest zazwyczaj dobrze tolerowana przez pacjentów w każdym wieku, nie

odnotowano także występowania działań niepożądanych, mogących sugerować, że istnieje znacząca różnica w bezpieczeństwie stosowania leku u dorosłych i dzieci.

Niektórzy autorzy (28, 32, 40) obserwowali stopniowe ustępowanie trombocytopenii wraz ze skutecznością leczenia kaspofunginą. U naszego pacjenta również obserwowaliśmy systematyczne zwiększanie się liczby płytek krwi w miarę upływu leczenia.

WNIOSEK

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne, dotyczące stosowania kaspofunginy u noworodków potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku, co także obserwowaliśmy w opisanym przez nas przypadku uogólnionej grzybicy *C. glabrata* u noworodka przedwcześnie urodzonego ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała. Echinokandyny, w tym kaspofungina, wydają się obiecującą alternatywą dla dotychczas stosowanych leków przeciwgrzybiczych w opornych na leczenie, inwazyjnych zakażeniach *Candida spp.* u noworodków. Niemniej jednak potrzebne są dalsze randomizowane badania kontrolowane kaspofunginy z udziałem noworodków, także przedwcześnie urodzonych, z odpowiednio długim okresem obserwacji pacjentów po zakończeniu leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Caudle K.E., Inger A.G., Butler D.R., Rogers P.D.: Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann. Pharmacother.*, 2012, 46, 108-116.
2. Międał M., Romanowska E., Garczewska B. i wsp.: Diagnostyka i strategia wyboru postępowania leczniczego inwazyjnych zakażeń grzybiczych w intensywnej terapii dzieci. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2008, 12, 891-894.
3. Pawlik D., Lauterbach R.: Zakażenia grzybicze u noworodka – diagnostyka, terapia i profilaktyka. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2008, 12, 885-890.
4. Filippi L., Poggi C., Gozzini E. i wsp.: Neonatal liver abscessus due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatr.*, 2009, 98, 901-909.
5. Mohamed W.A.W., Ismail M.: A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J. Trop. Pediatr.*, 2012, 58 (1), 25-30.
6. Robinson J.L., Davies H.D., Barton M. i wsp.: Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care - a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9, 183.
7. Leibovitz E.: Neonatal candidiasis: Epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. www.medscape.com/viewarticle/463781, posted 18/05/2003.
8. Clerihew L., Lamagni T.L., Brocklehurst P., McGuire W.: Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch. Dis. Child Fetal & Neonatal Ed.*, 2006, 91, F188-F192.
9. Karłowicz M.G., Rowen J.L., Barnes-Eley M.L. i wsp.: The role of birthweight and gestational age in distinguishing extremely low birth weight infants at high risk of developing candidemia from infants at low risk: a multicenter study. *Ped. Res.*, 2002, 51, 301 A.
10. Wynn J.L., Tan S., Gantz M.G. i wsp.: Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 54 (3), 331-339.
11. Brecht M., Clerihew L., McGuire W.: Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.*, 2009, 94, F65-F69.
12. Salman L., Ludington E., Pfaller M. i wsp.: Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients, The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Ped Infect Dis J* 2000, 19, 319-324.
13. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A. i wsp.: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002, 110, 285-291.
14. Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A. i wsp.: Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*, 2009, 123, 1360-1368.
15. Odio C.M., Araya R., Pinto L.E. i wsp.: Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004, 23 (12), 1093-1097.
16. Seo E.S., Park G.H., Kim S.M. i wsp.: High-dose caspofungin salvage in a very-low-birth-weight infant with refractory candidemia. *Korean J. Pediatr.*, 2010, 53 (2), 239-243.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cancidas (Merck Sharp & Dohme).
18. Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H.: 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.* *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, 18, (suppl. 7), 38-52.
19. Grade Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ*, 2004, 328, 1-8.
20. Somer A., Törün S.H., Salman N.: Caspofungin therapy in immunocompromised children and neonates. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2011, 9 (3), 347-354.
21. Hoffman J.A., Walsh T.J.: Echinocandins in children. *Ped. Inf. Dis. J.*, 2011, 30 (6), 508-509.
22. Kofla G., Ruhnke M.: Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis – review of the literature. *Eur. J. Med. Res.*, 2011, 16, 159-166.
23. Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. i wsp.: Pharmacokinetics, safety and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49, 4536-4545.
24. Neely M., Jafri H., Seibel N. i wsp.: The pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, 53, 1450-1456.
25. Sáez-Llorens X., Macias M., Maiya P. i wsp.: Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 month of age. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, 53, 869-875.
26. Jobe A.H., Bancalari E.: Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 1723-1729.
27. Smith P.B., Steinbach W.J., Cotten C.M. i wsp.: Caspofungin for the treatment ofazole resistant candidemia in a premature infant. *J. Perinatol.*, 2007, 27, 127-129.
28. Granados-Perales D.E., Ugalde-Fernandez J.H.: Successful evolution of premature triplets with systemic neonatal candidiasis treated with caspofungin. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.*, 2010, 67, 47-51.

29. *Almirante B., Rodriguez D.*: Antifungal agents in neonates. Issues and recommendations. *Pediatr. Drugs*, 2007, 9, 311-321.
30. *Hesseling M., Weindling M., Neal T.*: First reported use of caspofungin in an extremely low-birth-weight neonate. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2003, 14, 212.
31. *Yalaz M., Akisu M., Hilmioglu S. i wsp.*: Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses*, 2006, 49 (3), 242-245.
32. *Natale F., Castronovo A., Regoli D. i wsp.*: Successful treatment with caspofungin of refractory *Candida krusei* candidemia in a very low birth weight preterm infant. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009, 28 (5), 452.
33. *Lopes A., Rocha G., Vilan A. i wsp.*: Utilização com Sucesso de Caspofungina na Candidíase Invasiva Refractária No Recém-nascido de Extremo Baixo Peso (Successful caspofungin treatment of invasive refractory candidiasis in the extremely low birthweight neonate). *Acta Med. Port.*, 2010, 23 (4), 719-722.
34. *Li M.J., Hsueh P.R., Lu ChY i wsp.*: Disseminated candidemia refractory to caspofungin therapy in an infant with extremely low birth weight. *J. Formosan Med. Assoc.*, 2012, 111 (1), 46-50.
35. *Mondello I., Rossi A., Serrao G. i wsp.*: Preterm neonates in NICU treated with caspofungin: Our experience. *Abstracts/Early Human Development*, 2009, 85, S93-S100.
36. *Natarajan G., Lulic-Botica M., Rongkavilit C. i wsp.*: Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J. Perinatol.*, 2005, 25, 770-777.
37. *Steinbach W.J., Roilides E., Berman D. i wsp.*: Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2012, 31, 1252-1257.
38. *Manzoni P., Rizzollo S., Franco C. i wsp.*: Role of echinocandins in the management of fungal infections in neonates. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2010, 23, 49-52.
39. *Wiederhold N.P., Herrera L.A.*: Caspofungin for the treatment of immunocompromised and severely ill children and neonates with invasive fungal infections. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 2012, 6, 19-31.
40. *Manzar S., Kamat M., Pyati S.*: Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006, 25, 282-283.
41. *Lehrnbecher T., Bochennek K., Schrey D., Groll A.H.*: Antifungal therapy in pediatric patients. *Curr. Fungal Infect. Rep.*, 2011, 5, 103-110.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 19.02.2013 r.

Zaakceptowano/Accepted: 30.10.2013 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Krzysztof Stempniewicz

Oddział Noworodków

Krapkowickie Centrum Zdrowia Sp. z o.o.

os. XXX-lecia 21, 47-303 Krapkowice

e-mail: k.stempniewicz@kcz.krapkowice.pl