

Invazivní mykotická onemocnění: použití antimykotik v pediatrické praxi

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc.¹, MUDr. Vanda Chrenková², MUDr. Petra Keslová³

¹Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole a 2. LF UK v Praze

²Ústav lékařské mikrobiologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

³Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Invazivní mykotická onemocnění (IFI) jsou i nadále příčinou morbidit a mortality novorozenců, imunosuprimovaných i imunokompetentních dětí. Přestože tyto infekce jsou dobře charakterizovány v dospělé populaci, incidence, diagnostické postupy, analýzy rizikových faktorů a terapeutické výsledky nejsou stále u dětí dostatečně prozkoumány. Nadále zůstávají nedořešeny i problémy kolem účinnosti, bezpečnosti a správného dávkování řady již běžně používaných antimykotik u dětí různých věkových kategorií. V článku bychom chtěli stručně prezentovat, co nového bylo v této specifické oblasti pediatrie publikováno v roce 2010 a citováno v databázi PubMed.

Klíčová slova: invazivní mykotické infekce, antimykotika, kvasinky, vláknité houby, děti.

Invasive fungal infection: application of antifungal drugs in pediatric practice

Invasive fungal infection (IFI) continues to be frequent cause of morbidity and mortality in neonates and in both immunocompromised and immunocompetent children. Although these infections have been well characterized in adults, incidence, diagnostic tools, analysis of risk factors and treatment outcomes have not been well described in children. Data regarding the efficacy, safety and proper dosing of widely used antifungals in children of different age categories still remain to be solved. In this paper we would like to summarize news published about this specific topic of pediatrics over year 2010 and excerpted in PubMed database.

Key words: invasive fungal infection, antifungal agents, yeasts, moles, children.

Pediatr. praxi 2011; 12(2): 98–101

Úvod

Incidence invazivních mykotických onemocnění (IFI) narůstá a nadále zůstává významnou příčinou morbidit a mortality novorozenců, imunosuprimovaných i imunokompetentních dětí. Kvasinky jsou častým patogenem izolovaným z krve. U dětí jsou nejčastěji izolovány *Candida albicans* a *Candida parapsilosis*. S nárůstem počtu rizikových pacientů s oslabenou imunitou stoupá i počet infekcí způsobených vláknitými houbami (*Aspergillus* species, *Zygomycetes*). Přestože jsou tyto infekce dobře charakterizovány v dospělé populaci, incidence, diagnostické postupy, analýzy rizikových faktorů a terapeutické výsledky nejsou stále u dětí dostatečně prozkoumány. Nadále zůstávají nedořešeny i problémy kolem účinnosti, bezpečnosti a správného dávkování řady dnes již běžně používaných antimykotik u dětí různých věkových kategorií (1). V roce 2010 byly publikovány další práce o epidemiologii, diagnostice a terapii invazivních mykotických infekcí u dětí. V tomto přehledovém článku bychom chtěli tyto práce stručně prezentovat.

Epidemiologie mykóz u dětí

Většina invazivních mykotických infekcí, které se objevují u hospitalizovaných dětí s oslabenou imunitou, je způsobena kvasinkami. V nejvyšším riziku diseminované kandidózy

jsou nedonošenci a novorozenci. Anatomické a fyziologické rozdíly mezi dětskou populací a dospělými způsobují rozdílnou vnímavost k různým *Candida* species. Invazivní mykotické infekce se v dětském věku vyskytují kromě obvyklých rizikových skupin (akutní leukemie, transplantace kmenových buněk krvetvorby, orgánové transplantace, AIDS apod.) též u dětí s vrozenou primární imunodeficiencí (aspergilózy: chronická granulomatózní nemoc – CGD, Jobův syndrom, apod., kandidémie: DiGeorgův syndrom, hyper-IgM syndrom, Wiskott-Aldrich syndrom apod.). Nejčastěji izolovaným druhem aspergila u dětí je *Aspergillus fumigatus*, u dětí s CGD pak *Aspergillus nidulans*. Klinické projevy aspergilózy i nálezy na zobrazovacích metodách u dětí se mohou mírně lišit od typických projevů aspergilové infekce u dospělých. Poměrně častěji je u dětí možno pozorovat mimoplicní infekce způsobené *Aspergillus* species. U dětí nadále existuje méně návodů/doporučení, jak v případě podezření na mykotickou infekci postupovat. Rizikové faktory pro rozvoj IFI se v zásadě shodují s těmi dobře definovanými u dospělých pacientů (předchozí bakteriální infekce, užití centrálního žilního katétru, parenterální výživa, širokospektrá antibiotická léčba, neutropenie, imunosupresivní stav, dlouhodobá léčba kortikoidy, mechanická ventilace, dlouhodobý po-

byt na jednotce intenzivní péče, hemodialýza). Odlišné spektrum kvasinek u dětí (vyšší riziko *C. parapsilosis* především u novorozenců a kojenčů) však může významně ovlivnit výběr antimykotika v situaci, kdy nemáme k dispozici přesnou specifikaci patogena či na mykotickou infekci jen pomýšlíme. Lékem první volby u nestabilního malého dětského pacienta proto nemusí být standardně echinokandin, protože *C. parapsilosis* bývá na echinokandiny často primárně nedostatečně senzitivní. Na druhou stranu echinokandiny (na rozdíl od azolů) jsou účinné v prevenci i v léčbě biofilmu způsobeného kvasinkami. Volbu vhodného antimykotika komplikuje i nedostatek farmakokinetických dat u dětí různých věkových kategorií (2–7). Spektrum účinku jednotlivých antimykotik je různé, proto je správné zařazení patogena důležité při volbě vhodného antimykotika (tabulka 1) (8).

Diagnostika

Invazivní mykotické infekce jsou akutně život ohrožující komplikací u imunosuprimovaných jedinců. Řada studií u dospělých pacientů s aspergilovou pneumonií, sinopulmonální mukormykózou i kandidémií jednoznačně potvrzuje, že včasnost léčby významně pozitivně ovlivňuje její úspěšnost. Bohužel standardní metody založené na kultivaci a mikroskopii nejsou ani rychlé,

ani dostatečně citlivé. Kultivace kvasinky z hemokultury bývá většinou úspěšná (60–80 %), ale jiné mykózy lze z krve kultivovat jen zřídka. Fungémii kromě kvasinek lze zachytit při infekci způsobené patogeny: *Fusarium*, *Scedosporium* a *Aspergillus terreus*. Detekce komponent buněčných membrán plísni a jejich protiláték (manan, anti-manan, glukan, galaktomanan) u dětí není vždy dostatečně spolehlivá (9). Kromě krve je přínosné vyšetřovat galaktomanan i v jiných tělních tekutinách (sekret z bronchoalveolární laváže, mozkomíšní mok, výpotky) (7). Je tedy dále nezbytné zdokonalovat včasnou diagnostiku širokého spektra možných mykotických patogenů. Jednou z novějších metod používaných včasné diagnostice IFI je detekce patogenů pomocí PCR metody (polymerázová řetězová reakce). Kolektiv rakouských a holandských autorů publikoval v časopise *Leukemia* zkušenost s použitím panfungální real-time PCR esaje při diagnostice mykotické infekce u více než 600 klinických vzorků (periferní krev, mozkomíšní mok, tkáně) získaných od 125 dětí v riziku IFI v průběhu febrilní neutropenie. Většina dosavadních zkušeností s real-time PCR byla limitována detekcí pouze *Candida* species a *Aspergillus* species. Panfungální PCR umožňuje detekovat i méně časté mykotické patogeny (*Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes*). Výsledky PCR byly porovnávány s klinickým stavem pacienta dle standardně používaných EORTC kritérií mykotické

infekce (možné, pravděpodobné a prokázané). Vyšetření prokázalo vysokou korelaci mezi laboratorním záchytem a klinikou pacienta s vysokou mírou senzitivity (96 %) a vysokou negativní prediktivní hodnotou (98 %). Dle výsledků studie je zřejmé, že cca 50 % pacientů s febrilní neutropenií bez klinických projevů IFI (dle EORTC) s negativním PCR je léčeno antimykotiky nadbytečně. Nižší specifita (77 %) a poměrně nízká pozitivní prediktivní hodnota (62 %) PCR diagnostiky zřejmě jen reflektují skutečnost, že i opakovaný záchyt fungémie vysoce citlivou metodou panfungální PCR u jedinců s oslabenou imunitou nemusí znamenat bezprostřední riziko invazivní mykotické infekce. Podrobnější diagnostika pozitivních vzorků (sekvenace, specifické PCR) v některých případech pomůže specifikovat patogena, kterým nemusí vždy být původcem IFI. Některé mykózy jsou běžně přítomny v prostředí a ani u oslabených jedinců nebývají příčinou invazivní mykotické infekce (*Alternaria*, *Cladosporium* species, aj.) (10). Obecně lze definovat, že jmenované laboratorní metody jsou přínosné především v situaci, kdy na základě klinických parametrů již máme podezření na rozvoj IFI. Je však potřeba dodat, že metody pro detekci mykotických agens nejsou dosud standardizovány.

Farmakologické studie u dětí

Nakladatelství John Wiley & Sons, Ltd. vydalo v roce 2010 přehled dosud uskutečněných

a publikovaných klinických randomizovaných studií léčby antimykotiky u dětí s možnou, pravděpodobnou či prokázanou invazivní mykotickou infekcí v letech 1966 až 2008. Závěrem této velmi podrobné a kritické práce je konstatování, že nadále neznáme optimální léčebné strategie u dětí. Při použití studovaných antimykotik nebyla prokázána lepší účinnost žádného z nich. Nijak překvapivě i u dětí byla pozorována významně menší nefrotoxicita při použití lipidových forem amfotericinu B ve srovnání s konvenčním amfotericinem B (11). První zaslepená randomizovaná klinická studie empirické léčby febrilní neutropenie u dětí (po transplantaci nebo po chemoterapii pro maligní onemocnění) byla publikována až v roce 2010. Studie zahrnuje 84 dětí ve věku od 2 do 17 let, které byly léčeny v 17 centrech v Evropě a ve Spojených státech. Studie porovnávala efekt mezi kaspofunginem (Candidas; MSD) a lipozomálním amfotericinem B (Ambisome; Gilead). Tolerance byla lepší u skupiny léčené kaspofunginem (méně nežádoucích efektů spojených s infuzí). Přestože účinnost (ústup teplot, přežití, absence průlomové mykotické infekce) se jevila lepší ve skupině dětí léčených kaspofunginem, nebyla studie dostatečně reprezentativní, aby byl tento výsledek statisticky významný. Oproti podobně postavené dřívější studii u dospělých pacientů, kde po léčbě lipozomálním amfotericinem byla pozorována vyšší nefrotoxicita ve srovnání s tou pozorovanou

Tabulka 1. Relativní in vitro a klinická aktivita antimykotik proti běžným a významným invazivním mykotickým patogenům (8)

	Polyeny	Triazoly				Echinokandiny		
	amfotericin B	flukonazol	itrakonazol	vorikonazol	posakonazol	kaspofungin	mikafungin	anidulafungin
<i>Candida</i> species								
<i>C. albicans</i>	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)
<i>C. glabrata</i>	(++)	(+/-)	N	(+)	(+)	(++)	(++)	(++)
<i>C. tropicalis</i>	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)
<i>C. parapsilosis</i>	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)	(+)
<i>C. krusei</i>	(+)	(-)	(+/-)	(+)	(+)	(++)	(++)	(++)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	(++)	(+)	(+)	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)
<i>Trichosporon</i> species	(-)	(++)	N	N	N	(-)	(-)	(-)
<i>Aspergillus</i> species								
<i>A. fumigatus</i>	(++)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)	N
<i>A. flavus</i>	(++)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)	N
<i>A. terreus</i>	(-)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)	N
<i>A. niger</i>	(++)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)	N
<i>A. nidulans</i>	(-)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)	N
<i>Scedosporium prolificans</i>	(-)	(-)	N	N	N	(-)	(-)	(-)
<i>Scedosporium apiospermum</i>	(-)	(-)	(+/-)	(+)	N	(-)	(-)	(-)
<i>Fusarium</i> species	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
<i>Zygomycetes</i>	(+)	(-)	(+/-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
(-) – žádná aktivita; (+/-) – slabá aktivita; (+) – střední aktivita; (++) – dobrá aktivita; N – nejsou data								

po kaspofunginu, byla incidence nefrotoxicity u dětí v obou skupinách podobná. Z toho vyplývá, že děti standardně tolerují lipozomální amfotericin B lépe než dospělí (12).

Azoly

Azoly jsou v klinickém užívání již od 70. let 20. století. Spektrum účinnosti azolů se liší a vývoj dalších léků v této skupině jistě není u konce. Nové azoly, které by se mohly již brzy objevit v klinické praxi, jsou dostupné převážně v perorální formě (albakonazol a ravukonazol), isavukonazol bude dostupný i ve formě parenterální. Řada dalších přípravků je v současné době patentována, ale pravděpodobně se do klinické praxe nedostanou. Žádný dosud známý nový azol nepředčil ty již dosud klinicky používané (13).

Itrakonazol

Mezi déle používané lze nepochybně zařadit itraconazol. Přestože spektrum účinku tohoto azolu je velmi široké, nadále není s tímto azolem k dispozici dostatek klinických zkušeností. Nedostatek validních dat je i důvodem, proč stále není itraconazol oficiálně schválen k podávání dětem jak v perorální, tak i v parenterální formě. Itraconazol je používán především ve formě orální suspenze v profylaxi mykotických infekcí. Jeho dostupnost je však velmi variabilní, proto je doporučována úprava dávek na základě monitorace hladin v krvi (TDM – therapeutic drug monitoring). U itraconazolu je v rámci azolů nejvyšší riziko lékových interakcí. Horší tolerance orální suspenze může být příčinou nižší compliance (14). U vysokého procenta dětí (40–70 %) není při standardním doporučeném dávkování dosaženo potřebné terapeutické hladiny azolů, což v důsledku může být příčinou selhání léčby. Proto se doporučuje dávkovat itraconazol individuálně podle aktuálně dosahovaných hladin (15).

Vorikonazol

Mimo flukonazolu je nejvíce zkušeností s azoly u dětí především s použitím vorikonazolu. Od jeho uvedení do klinického použití bylo dávkování pro děti upravováno v závislosti na výsledcích nových farmakologických studií a zkušeností s TDM především u dětí mladších 2 let. V průběhu roku 2010 řada pracovišť publikovala svoje zpravidla retrospektivní zkušenosti s TDM u dětí léčených vorikonazolem v perorální i parenterální formě. Děti byly zpravidla léčeny až dvojnásobně vyšší dávkou parenterálního vorikonazolu proti dospělým (až 8 mg/kg/dávku vs. 4 mg/kg/dávku) a k dosažení terapeutických hladin po orální formě potřebovaly stejné dávky jako

dospělí (2 × 200 mg) už od věku nad 6 let. U menších dětí (2–6 let) však byly i tyto dávky častěji nedostatečné (16–21). Při podávání vorikonazolu v primární či sekundární profylaxi se můžeme setkat s nežádoucím účinkem v podobě kožní fotosenzitivity až těžké fototoxicity (22).

Posakonazol

Posakonazol nemá dosud dostatek farmakologických a klinických dat pro použití u dětí. V roce 2010 byla publikována multicentrická retrospektivní zkušenost s podáváním posakonazolu jako záchranné (salvage) léčby pravděpodobné a prokázané IFI u 15 dětí ve věku od 3 let (medián 10 let). Sedm z těchto dětí bylo léčeno pro prokázanou zygomykózu. Medián podávání posakonazolu byl 32 dní s mediánem dávky 21 mg/kg. Z technických důvodů však u většiny pacientů nebyla stanovována hladina léku v krvi (TDM). Účinnost není možno korektně posuzovat, protože řada pacientů byla léčena souběžně či následně i jinými antimykotiky. Lék byl dobře tolerován, k nejčastěji pozorovaným vedlejším účinkům patřily gastrointestinální obtíže (nauzea, průjem, bolesti břicha, apod.). Nebyly pozorovány žádné závažné toxické projevy (23).

Echinokandiny

Echinokandiny jsou svébytnou skupinou antimykotik. Inhibují syntézu 1,3-beta-D-glukanu, který je významnou součástí buněčné stěny (polymery glukanu) velké části patogeních hub, ale nevyskytuje se u savců. Proto jsou echinokandiny pro savce netoxické. Kromě tří již běžně používaných je v preklinických zkouškách pouze jediný další adept – aminokandin, který ale pravděpodobně nepřinese žádné nové výhody proti již dostupným echinokandinům (13). Echinokandiny jsou stále častěji používány i v kombinované antimykotické léčbě s azoly či polyeny. Komparativní studie kombinované léčby ale nadále neexistují ani u dětí, ani u dospělých (24, 25).

Kaspofungin

Kaspofungin je používán již řadu let, schválené použití u dětí od dvou let věku má od počátku roku 2009. Farmakologická data jsou k dispozici pro děti již od novorozeneckého věku. U dětí mladších 3 měsíců je dávka 25 mg/m² považována za srovnatelnou s dávkou 50 mg/m² u dospělého pacienta (26). Nevýhodou podávání kaspofunginu u novorozenců, nedonošenců a kojenců je reverzibilní výrazné zvýšení transamináz. V roce 2010 byla publikována první

randomizovaná zaslepená klinická studie s použitím kaspofunginu u dětí (viz výše).

Mikafungin

Mikafungin je dosud jediným zástupcem echinokandinů, u kterého je k dispozici dostatek klinických dat o bezpečném a účinném podávání u nedonošenců a novorozenců (27). Je indikován v EU i v Japonsku u dětí všech věkových kategorií v prevenci či léčbě infekcí způsobených *Candida* species v době neutropenie a/nebo po transplantaci kmenových buněk krvetvorby. V Japonsku je možno indikovat podávání mikafunginu u dětí i v profylaxi či léčbě infekce způsobené *Aspergillus* species. Mikafungin má lineární farmakokinetiku, pro zajištění lepšího efektu je proto možno dávky eskalovat. Dávka 2 mg/kg u dětí s hmotností 20–40 kg je srovnatelná s denní terapeutickou dávkou 100 mg u dospělých, ale u mladších dětí, především nedonošenců, novorozenců a dětí do dvou let věku (resp. pod 15 kg hmotnosti), je vhodné v léčebné indikaci (mimo profylaxi) k zajištění účinných plazmatických hladin léku používat v závislosti na věku dávky násobně vyšší (4–15 mg/kg) (1, 5, 28). V profylaxi je možno u dětí podávat dávku 1 mg/kg/den (0,75–4 mg/kg) nebo 3 mg/kg/den obden (29).

Anidulafungin

Anidulafungin je indikován v léčbě invazivní kvasinkové infekce u nemocných dospělých pacientů v kritickém stavu (mimo neutropenii). Spektrum účinnosti je zcela srovnatelné s ostatními echinokandiny (tzv. „class effect“), ale s účinností anidulafunginu proti *Aspergillus* species zatím není dostatek dat. Zkušenosti s podáváním u dětí jsou nadále sporadické, proto nadále není použití anidulafunginu u dětí doporučováno. Mimo jednotlivé kazuistiky zatím jediná farmakokinetická studie s profylaktickým podáním anidulafunginu u dětí v neutropenii zahrnovala 25 dětí ve věku 2–17 let a byla publikována již v roce 2006. Dávkování podle této studie bylo závislé na hmotnosti a ne na věku dítěte. Dávka 0,75 mg/kg/den (resp. 1,5 mg/kg/den) u dětí korespondovala s dávkou 50 mg/den (resp. 100 mg/den) u dospělého pacienta. V letošním roce bude na náš trh uvedena nová parenterální forma anidulafunginu, která již nebude obsahovat alkohol. Tato úprava jistě zlepší toleranci anidulafunginu a též by mohla napomoci k provedení potřebných farmakologických a klinických studií i u dětí (30).

Závěr

Nadále trvá potřeba vývoje nových léčebných postupů v léčbě invazivních mykóz.

Kromě vývoje nových antitymkyotik (azolů, echinokandinů, sordarinů, nikkomycinu) se otvírají i možnosti využívat moderní technologie (nanopartikule), vakcíny, protilátky (Efungumab), aj. (13, 31). Je žádoucí, aby do nových farmakologických a klinických studií byly zařazovány i děti a usnadnil se tak registrační proces nových léčiv i pro použití u dětí. Bohužel ani v roce 2010 nebyly publikovány žádné souborné práce u dětí o léčbě IFI kombinací antitymkyotik. V této oblasti ale nebylo mnoho publikováno ani u dospělých pacientů. Nadále platí, že k neúspěchu systémové léčby invazivní mykotické infekce může přispět nejen limitované spektrum vhodných antitymkyotik, ale i pozdní a nepřesná diagnóza, setrvalé špatný stav imunity a orgánové selhávání.

*Podpořeno výzkumným záměrem
MZOFNM2005 a ve spolupráci s CELL
(Czech Leukemia Study Group for Life).*

Literatura

- Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. Clin Microbiol Infect 2010; 16(9): 1343–1353.
- Lehrnbecher T, Frank C, Engels K, et al. Trends in the post-mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 2010; 61(3): 259–265.
- Zaoutis T. Candidemia in children. Curr Med Res Opin 2010; 26(7): 1761–1768.
- Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. Clin Infect Dis 2010; 51(5): e38–45.
- Lass-Flörl C. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8(2): 127–135.
- Steinbach WJ. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Neonates and Children. Clin Microbiol Infect 2010; 16(9): 1321–1327.
- Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. Curr Med Res Opin 2010; 26(7): 1779–1787.
- Denning DW, Hope WW. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. Trends Microbiol 2010; 18(5): 195–204.
- Dornbusch HJ, Groll A, Walsh TJ. Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. Clin Microbiol Infect 2010; 16(9): 1328–1334.
- Landlinger C, Preuner S, Baskova L, et al. Diagnosis of invasive fungal infections by a real-time panfungal PCR assay in immunocompromised pediatric patients. Leukemia 2010; 24(12): 2032–2038.
- Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, et al. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. Cochrane Database Syst Rev 2010(2): CD006343.
- Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2010; 29(5): 415–420.
- Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN, et al. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(9): 719–727.
- Kobayashi R, Suzuki D, Yasuda K, Kobayashi K. Itraconazole for invasive fungal infection with pediatric malignancies. Pediatr Int 2010; 52(5): 707–710.
- Bruggemann RJ, van der Linden JW, Verweij PE, et al. Impact of Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in a Pediatric Population. Pediatr Infect Dis J 2010; epub.
- Goutelle S, Larcher R, Padoin C, et al. Oral voriconazole dose in children: one size does not fit all. Clin Infect Dis 2010; 51(7): 870; author reply 871.
- Shima H, Miharu M, Osumi T, et al. Differences in voriconazole trough plasma concentrations per oral dosages between children younger and older than 3 years of age. Pediatr Blood Cancer 2010; 54(7): 1050–1052.
- Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. Clin Infect Dis 2010; 50(1): 27–36.
- Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(10): 4116–4123.
- Michael C, Bierbach U, Frenzel K, et al. Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(8): 3225–3232.
- Spriet I, Cosaert K, Renard M, et al. Voriconazole plasma levels in children are highly variable. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; epub.
- Vohringer S, Schrum J, Ott H, Hoger PH. Severe phototoxicity associated with long-term voriconazole treatment. J Dtsch Dermatol Ges 2010; epub.
- Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29(8): 1043–1045.
- VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. Ann Pharmacother 2010; 44(1): 166–177.
- Steinbach WJ, Juvvadi PR, Fortwendel JR, Rogg LE. Newer combination antifungal therapies for invasive aspergillosis. Med Mycol 2010; epub.
- Manzoni P, Rizzollo S, Franco C, et al. Role of echinocandins in the management of fungal infections in neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23(Suppl. 3): 49–52.
- Benjamin DK, Jr., Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(1): 93–99.
- Lehrnbecher T, Groll AH. Micafungin: a brief review of pharmacology, safety, and antifungal efficacy in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2010; 55(2): 229–232.
- Mehta PA, Vinks AA, Filipovich A, et al. Alternate-day micafungin antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(10): 1458–1462.
- Kuti EL, Kuti JL. Pharmacokinetics, antifungal activity and clinical efficacy of anidulafungin in the treatment of fungal infections. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010; 6(10): 1287–1300.
- Krenova Z, Pavelka Z, Lokaj P, et al. Successful treatment of life-threatening Candida peritonitis in a child with abdominal non-Hodgkin lymphoma using efungumab and amphotericin B colloid dispersion. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32(2): 128–130.

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc.
Klinika dětské hematologie
a onkologie FN v Motole a 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
petr.sedlacek@lfmotol.cuni.cz

