Özgün Araştırma / *Original Investigation*

DOI: 10.5578/ced.20239915 • *J Pediatr Inf 2023;17(1):1-8*

Çocuklarda Mikafungin Kullanımı: İnvaziv Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Üçüncü Basamak Merkez Deneyimi

Micafungin Use in Children: A tertiary Referral Hospital Experience in the Treatment of Invasive Fungal Infections

Gizem Güner Özenen[1](İD), Zümrüt Şahbudak Bal[1](İD), Gülcihan Özek[2](İD), Nimet Melis Bilen[1](İD), Zuhal Ümit[1](İD), Demet Terek[3](İD), Süleyha Hilmioğlu Polat[4](İD), Serap Aksoylar[2](İD)

[1] *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
[2] *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
[3] *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
[4] *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Makale atıfı: Güner Özenen G, Şahbudak Bal Z, Özek G, Bilen NM, Ümit Z, Terek D ve ark. Çocuklarda mikafungin kullanımı: İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde üçüncü basamak merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2023;17(1):1-8.

Öz

Giriş: İnvaziv fungal enfeksiyonlar, sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle hastanede yatan ve bağışıklığı baskılanmış çocuk hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Mikafungin, çocuk hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların tedavisi için en yeni onaylanmış ekinokandin grubu bir antifungaldir; ancak, çocuklarda etkililik ve yan etkileri hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, mikafungin tedavisi kullanan çocuk hastaların özelliklerinin, tedaviye yanıtlarının ve yan etki sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tek merkezde, Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında tedavi için mikafungin kullanan 18 yaşından küçük çocuk hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, mantar enfeksiyonlarının özellikleri, laboratuvar bulguları, prognoz ve mortalitesi (14 günlük mortalite ve 30 günlük mortalite) standart bir forma yazılarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda tedavi için mikafungin kullanan 39 hastanın 43 epizodu değerlendirildi. Tedavi için mikafungin kullanan hastaların yaş ortanca değeri 2.3 (10 gün-17 yıl altı ay) yıldı. Mikafungin tedavisi, 18 (%41.9) hastada etkene yönelik tedavi, 15 (%34.9) hastada ampirik tedavi ve 10 (%23.3) hastada febril nötropeni için kullanıldı. Hastaların tedavi için mikafungin kullanma ortanca süresi 14 (3-53) gündü. Tedavi etkinliği değerlendirildiğinde hastaların %79.1'inde klinik yanıt, %81.3'ünde mikolojik yanıt alındı. Tedavi için mikafungin kullanan hastalarda hepatik

Abstract

Objective: Invasive fungal infections (IFIs) are a major cause of mortality and morbidity in hospitalized pediatric patients due to limited treatment options. Micafungin has been the most recently approved echinocandin for the treatment of IFIs in children; however, the data on efficacy and adverse events in children has been limited. This study aimed to evaluate the characteristics, treatment responses, and the incidence of adverse events of the micafungin treatment in children.

Material and Methods: This retrospective study was designed to evaluate all patients under 18 years old who received micafungin for treatment between January 2017-December 2019. A standardized form was used to collect demographic characteristics, underlying medical conditions, diagnosis of fungal infections, laboratory findings, prognosis, and mortality (14-day mortality, 30-day mortality).

Results: We evaluated 43 episodes of 39 patients who received micafungin for treatment. Median age of the patients who received micafungin for treatment was 2.3 (10 days-17 years and six months) years. Micafungin was used for definitive treatment in 18 (41.9%) patients, for empiric treatment in 15 (34.9%) patients, and for febrile neutropenia in 10 (23.3%) patients. Median duration of micafungin treatment was 14 (3-53) days. Treatment efficacy was found as 79.1% in clinical response and 81.3% in mycological response. The incidence of hepatic adverse events was 20.9% and renal adverse events 2.3% while using micafungin

Yazışma Adresi/Correspondence Address
Zümrüt Şahbudak Bal
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: z.sahbudak@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.04.2022 **Kabul Tarihi:** 05.08.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 31.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

yan etki %20.9 oranında ve renal yan etki %2.3 oranında görüldü. Tedavide mikafungin kullanan hastalarda 14 günlük ve 30 günlük mortalite oranı sırasıyla %7 ve %9.3 idi. Ancak, mikafungin kullanan hastalarda görülen ölümler enfeksiyonu ile ilişkili değildi (iki hastada mortalite nedeni kalp yetmezliğiydi ve iki hastada mortalite nedeni solunum yetmezliğiydi).

Sonuç: Bulgularımız, mikafunginin pediyatrik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların tedavisi için kullanıldığında güvenli ve etkili bir antifungal ajan olabileceğini düşündürmüştür. Çocuklarda mikafungin kullanımının etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha fazla ve daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv mantar enfeksiyonları, çocuk, mikafungin

for treatment. In patients who received micafungin for treatment, 14-day and 30-day mortality rates were 7% and 9.3%, respectively. However, these deaths were not attributable to a fungal infection (two patients died due to heart failure, and two patients died due to respiratory failure).

Conclusion: We demonstrated that micafungin might be a safe and effective antifungal agent for empiric therapy and definitive therapy. Further and more extensive prospective studies to evaluate the efficiency and safety of micafungin in children are needed.

Keywords: Invasive fungal infections, children, micafungin

Giriş

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE'ler), kritik hastalarda ve bağışıklığı baskılanmış pediyatrik hastalarda hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). *Candida* ve *Aspergillus* türleri bu enfeksiyonlara en sık neden olan etkenlerdir (2). İFE'lerin tedavisi, artan triazol antifungal direnci nedeniyle klinisyenler için büyük bir zorluktur ve yeni tedavi seçenekleri gereklidir (3). Ekinokandin sınıfı bir antifungal ajan olan mikafungin, çoğu *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp.'ye karşı fungistatik aktivite sebebiyle alternatif bir tedavi seçeneği olabilir (4,5). Ancak mikafungin, *Cryptococcus neoformans*'a karşı aktif değildir ve *Fusarium* spp.'ye ve *Zygomycetes* spp.'ye karşı çok az aktivite gösterir (5). Mikafungin ayrıca hematolojik maligniteleri veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) olan pediyatrik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlara karşı profilakside etkilidir (6,7).

Mikafungin, mantar hücre duvarının majör bir polimerik polisakarit olan (1,3)-beta-D-glukan sentezini inhibe ederek aktivite gösterir, iyi tolere edilir ve yükleme dozu gerektirmez (2,4,5,8). Mikafungin, amfoterisin B'ye göre daha düşük böbrek hasarı oranları nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği olabilir (4). Bununla birlikte karaciğer, mikafungin metabolizmasının önde gelen bölgesidir ve yan etki olarak potansiyel olarak karaciğer test anormalliklerine ve nadiren hayatı tehdit eden hepatotoksisiteye neden olabilir (4,9). Diğer en yaygın advers reaksiyonlar arasında ishal, bulantı, kusma, ateş, trombositopeni ve baş ağrısı yer alır (9,10).

Mikafungin, kandidemi, akut yayılmış kandidiyazis, *Candida* peritoniti, apseler, özofagus kandidiyazı ve HSCT uygulanan hastalarda *Candida* enfeksiyonlarının profilaksisi olan yetişkin ve dört aylık ve daha büyük pediyatrik hastaların tedavisi için endikasyonlar dahil olmak üzere Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayına sahiptir. Ocak 2020'de (10) dört aydan küçük çocuklar için onay almıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), mikafunginin nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda kandidemi için başlangıç tedavisi ve aspergilloz için kurtarma tedavisi olarak kullanılmasını önermektedir (11,12). Türkiye'de mikafungin Şubat 2014'te ruhsat almış ve hastanemizde Ocak 2017'den beri çocuk hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu çalışma, tedavi için mikafungin alan çocukları değerlendirmeyi ve bu çocukların özelliklerini, tedaviye yanıtlarını ve mikafungin kullanırken yan etki insidansını tanımlamayı amaçladı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında 216 yataklı bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda retrospektif gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Tedavi için mikafungin alan 18 yaş altı tüm hastalar değerlendirildi ve buna 39 hastadan 43 epizot dahildir. Tüm hastalar tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikleri, altta yatan tıbbi durumları, mantar enfeksiyonlarının tanısını, laboratuvar bulgularını, prognozu ve mortaliteyi (14 günlük mortalite, 30 günlük mortalite) toplamak için standart bir form kullanıldı. İFE'leri tedavi etmek için günde bir kez 4 mg/kg/gün'e (maksimum 200 mg/g) çıkma seçeneğiyle birlikte 2 mg/kg/gün mikafungin kullanılıldı. Yenidoğanlarda, İFE'leri tedavi etmek için günde bir kez 10 mg/kg/gün mikafungin kullanıldı.

Mikafungin tedavisi sırasında mikafunginin durdurulma nedeni, İFE'lerin evrimi ve yan etkiler hakkındaki veriler de toplandı. Advers olaylar, tedavinin sıfır, üç, yedi ve 14. günlerinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin ve kreatinin izlenerek değerlendirildi.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Mantarlar, BacktAlert sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılarak kan kültürlerinden izole edildi. Bunlar, 2008-2014 yılları arasında konvansiyonel mikolojik yöntemlerle teşhis edilmiş ve asimilasyon profilleri ID 32 C (bioMérieux, Fransa) ile belirlenmiştir ve 2014-2019 yılları arasında MALDI TOFF MS (bioMérieux, Fransa) tarafından tanımlanmıştır.

Tanımlar

İFE'leri kesin, olası veya şüpheli olarak tanımlamak için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikoz Çalışma Grubu (EORTC/MSG) tanımları kullanılmıştır (13). *Breakthrough* İFE, hastanın maruz kaldığı antifungal ilacın olağan aktivite

spektrumu dışındaki bir organizmadan kaynaklansa bile, ≥3 gün mikafungin aldıktan sonraki İFE olarak tanımlandı (14,15). Aynı hastada ilk negatif kültürden sonraki iki hafta içinde ortaya çıkan ikinci İFE epizodu yeni epizot olarak tanımlandı.

Yenidoğanlarda, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle flukonazol tercih edildi. Flukonazol profilaksisi almış veya mantarın flukonazole dirençli olduğu yenidoğanlarda lipozomal amfoterisin B uygulandı. Böbrek fonksiyon testleri yüksek olan veya mantarın diğer antifungallere dirençli olduğu yenidoğanlarda mikafungin tedavisi tercih edildi.

Monoterapi, belirli bir günde tek bir antifungal ajanın uygulanması olarak tanımlandı. En az iki antifungal ajan alan hastalarda kombinasyon tedavisi tanımlandı. De-eskalasyon, terapötik bir yanıt elde edildiğinde idame tedavisi için mikafunginin başka bir antifungal ile değiştirilmesi olarak tanımlandı (3). Tam klinik yanıt, mantar enfeksiyonu ile ilişkili tüm atfedilebilir işaretlerin, semptomların ve radyografik anormalliklerin düzelmesi olarak tanımlandı. Kısmi klinik yanıt, atfedilebilir belirtilerde, semptomlarda ve mantar enfeksiyonu ile ilişkili radyografik anormalliklerde iyileşme olarak tanımlandı. Hastalığın stabilizasyonu veya ilerlemesi tedavinin başarısızlığı olarak kabul edildi. Mikolojik yanıt, mikrobiyolojik kültürün temizlenmesi olarak tanımlandı. Kalıcılık, 14 günlük mikafungin tedavisinden sonra birincil bölgeden devam eden izolasyon veya öyküsel belgeleme olarak tanımlandı. Uzamış nötropenik ateş, 96 saatlik intravenöz antibiyotik tedavisinden sonra devam eden ateş olarak tanımlandı.

Trombositopeni, trombosit sayısının 150 x 10^9/L'nin altında olması olarak tanımlandı ve nötropeni, mutlak nötrofil sayısının 1.5 x 10^9/L'nin altında olması olarak tanımlandı. Böbrek fonksiyon testi anormalliği, başlangıçtaki serum kreatinin değerinden >%50 artış olarak tanımlandı (16). Karaciğer fonksiyon testi anormalliği, AST veya ALT'de üç kat artış veya bilirubinde normalin üst sınırından (NÜS) iki kat artış olarak tanımlandı (3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS istatistik paketi (Windows için sürüm 25) ile yapıldı. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (çeyrekler arası aralık) veya kategorik değişkenler için yüzdeler olarak ifade edildi. Tekrarlanan ölçümler ANOVA testi sıfır, üç, yedi ve 14. günlerde biyokimyasal parametreleri karşılaştırmak için kullanıldı. Tekrarlanan ölçümler arasındaki anlamlı farkı belirlemek adına $p< 0.05$ değerleri için paired sample t-testi yapıldı. Farklılıklar ve korelasyonlar $p< 0.05$'te anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta Özellikleri

Yoğun bakım, kemik iliği/solid (böbrek/kalp/karaciğer) organ nakli, bağırsak yetmezliği ve rehabilitasyon ve immünoloji alt birimlerini içeren alt bölümleri olan üçüncü basamak bir hastanede tedavi için mikafungin alan 39 hastadan 43 epizod belirledik. Çalışma grubumuzda mikafungin tedavisi için 39 hastada bir epizod, üç hastada iki epizod ve bir hastada üç epizod tespit edildi.

Tedavi için mikafungin alan hastaların ortanca yaşı 2.3 (dağılım= 10 gün-17.5 yıl) olup, %48.8'i erkekti. Altta yatan en sık hastalık hematolojik malignite (%34.9), bunu gastrointestinal sistem hastalıkları (%32.6) ve solid organ-kemik iliği nakli (%14) izledi. Tedavide mikafungin en sık hematoloji-onkoloji ünitesinde (%37.2) kullanılırken bunu çocuk cerrahisi ünitesi (%23.3) ve gastroenteroloji ünitesi (%18.6) izledi. On sekiz hastada (%41.9) ortanca sekiz (dağılım= 1-34) gün boyunca nötropeni mevcuttu. Tablo 1, tedavi için mikafungin alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 1. Tedavi amaçlı mikafungin alan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Mikafungin tedavisi (n= 43)
Yaş, yıl, medyan, (min-maks)	2.3 (10 gün-17.5 yıl)
Cinsiyet, erkek, n (%)	21 (48.8)
Altta yatan hastalıklar, n (%)	
Hematolojik malignite	15 (34.9)
Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları	14 (32.6)
Kemik iliği/solid organ transplantasyonu	6 (14.0)
Konjenital kalp hastalığı	5 (11.5)
Kronik nörolojik/nöromüsküler rahatsızlık	3 (7)
Nötropeni, n (%), (<1500/mm^3)	18 (41.9)
Nötropeni süresi, gün, medyan (min-max)	8 (1-34)
Trombositopeni, n (%), (<150000/mm^3)	30 (69.8)
Mikafungin kullanımı esnasında karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri, n (%)	9 (20.9)
Mikafungin kullanımı esnasında böbrek fonksiyon testleri anormallikleri, n (%)	1 (2.3)

Çalışma grubumuzda üçü prematüre, ikisi matür olmak üzere beş yenidoğan hastamız vardı. Üç (%60) hastaya konjenital kalp hastalığı, diğer iki (%40) hastaya ise gastrointestinal sistem hastalığı tanısı konuldu. Medyan gebelik yaşı 37 hafta (34-38 hafta aralığında) olup, bunların dördü (%80) erkekti.

Mikafungin Tedavisinin Klinik Verileri ve Sonuçları

Mikafungin 18 (%41.9) hastada etkene yönelik tedavi, 15 (%34.9) hastada ampirik tedavi ve 10 (%23.3) hastada febril nötropeni için kullanıldı. Medyan mikafungin tedavisi süresi 14 (dağılım= 3-53) gündü. On altı (%37.2) hastada kesin İFE, bir (%2.3) hastada olası İFE ve bir (%2.3) hastada şüpheli İFE vardı. Kanıtlanmış İFE'lerde en yaygın izole edilen türler *Candida parapsilosis* (n= 9, %20.9) olmuş, bunu *Candida albicans* (n= 3, %7) ve *Candida glabrata* (n= 3, %7) izlemiştir. Hastaların büyük çoğunluğu (%95.3) santral venöz katetere sahipti. Mikafungin tedavisi öncesinde 26 (%60.5) hasta profilaksi amacıyla azol antifungal kullanıyordu. Dokuz (%21) hasta mikafungin tedavisine başlamadan önce sistemik antifungal tedavi almıştı. Mikafungin tedavisinin en yaygın nedeni 33 (%76.7) hastada klinisyen önerisiydi, bunu beş (%11.7) hastada lipozomal amfoterisin B'ye (L-AmB) karşı intolerans (hipopotasemi veya alerjik reaksiyon) izledi. Otuz üç (%76.7) hasta monoterapi olarak mikafungin aldı. On hastada (%23.3) kombinasyon tedavisi uygulandı. Yedi hasta vorikonazol ile birlikte mikafungin aldı ve üç hasta L-AmB ile birlikte mikafungin aldı. Otuz dört (%79.1) hastada tam klinik yanıt, dört (%5.9) hastada kısmi klinik yanıt ve beş (%11.7) hastada stabilizasyon veya hastalık ilerlemesi görüldü. On üç (%81.3) hastada mikolojik yanıt alındı. Mikafungini kesmenin en yaygın nedeni tam yanıt (%27, 62.8), ardından deeskalasyon (%7, 16.3), mortalite (%4, %9.3) ve NÜS'den AST ve ALT'de üç kat artış olmuştur (1, %2.3). On dört günlük ölüm oranları ve 30 günlük ölüm oranları sırasıyla %7 ve %9.3 idi. Ancak bu ölümler mantar enfeksiyonuna bağlanamazdı (iki hasta kalp yetmezliğinden, iki hasta solunum yetmezliğinden öldü). Tablo 2, tedavi için mikafungin alan hastaların klinik özelliklerini ve sonuçlarını özetlemektedir.

Beş yenidoğan hastasının hepsinde önceki yüksek böbrek fonksiyon testleri nedeniyle mikafungin tercih edildi. Dört yenidoğanda (%80) tam klinik yanıt alındı ve bir hasta (%20) mikafungin tedavisinin yedinci gününde kaybedidli. Ancak bu hasta kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi ve ölümü bir mantar enfeksiyonuna bağlanamadı.

Mikafungin Tedavisinin Yan Etkileri

Mikafungine bağlı hepatotoksisite değerlendirmesi, tedavi için mikafungin alan dokuz (%20.9) hastada karaciğer fonksiyon testi anormalliği gösterdi. Tedavi için mikafungin alan bir (%2.3) hastada böbrek fonksiyon testi anormalliği gözlendi. Mikafungin tedavi periyodunun ilk iki haftasında serum AST, ALT, ALP, GGT veya kreatinin seviyelerinde anlamlı fark yoktu (tümü p> 0.05). Başlangıçtan itibaren mikafungin tedavisinin ilk iki haftasında serum biyokimya parametrelerindeki değişiklikler Tablo 3'te gösterilmektedir. Beş yenidoğan hastasında hiçbir yan etki gözlenmedi.

Tartışma

İFE'lerin yüksek morbidite ve mortalitesine rağmen tedavi seçenekleri hala polienler, ekinokandinler ve azoller dahil olmak üzere üç sınıf antifungal ajanla sınırlıdır (1). Mikafungin, çocuklarda İFE'lerin tedavisi için en son onaylanan ekinokandin olmuştur ve 2014'te Türkiye'de onaylanmıştır (10). Mikafunginin yan etkileri azol ve polienlere göre daha azdır (3,4). Bununla birlikte, çocuklarda etkinlik ve yan etkiler hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu nedenle mikafungin tedavisi almış çocukları değerlendirmeyi amaçladık. Tedavi etkinliğini klinik yanıtta %79.1, mikolojik yanıtta %81.3, hepatik yan etki insidansını %20.9 ve renal yan etki insidansını %2.3 olarak bulduk.

Leverger ve arkadaşları, (3) tedavi veya profilaksi amacıyla mikafungin alan 110 pediyatrik hastayı değerlendirmiş ve hemato-onkoloji hastalarının %76.6'sında, yenidoğan hastalarının %96.6'sında ve çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ) hastalarının %85.7'sinde terapötik amaca ulaşıldığını bildirmiştir. Styczynski ve arkadaşları (17) pediyatrik hemato-onkoloji ve HKHT hastalarında İFE'li çocuklarda mikafungin tedavi başarısını sırasıyla %85 ve %60 olarak bildirmişlerdir. Kobayashi ve arkadaşları (2) tedavi için mikafungin alan 201 pediyatrik hastayı değerlendirmiştir. Etkinlik için genel klinik yanıt oranı çocuklarda %86.8 ve yenidoğanlarda %90.0 bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %79.1'inde tam klinik yanıt, %81.3'ünde mikolojik yanıt gözlendi. Schüller ve arkadaşları (18) aşırı düşük doğum ağırlıklı 19 bebeği değerlendirmiş ve mikafungin tedavi başarısını %84 olarak bildirmişlerdir. Önceki raporlara benzer şekilde, çalışmamızda yenidoğanların %80'inde tam bir klinik yanıt vardı.

Klinisyenlerin optimal antifungal ajana karar vermesi zordur çünkü birçok antifungal ajan pahalıdır ve önemli yan etkileri vardır. Neo ve arkadaşları (19), erişkinlerde invaziv kandidoz tedavisinde mikafunginin lipozomal amfoterisin B'den daha uygun maliyetli olduğunu bildirmiştir. Mikafungin iyi tolere edilir ve ilaç etkileşimi potansiyeli düşüktür (20,21). Mikafunginin en şiddetli yan etkisi hepatotoksisite olmuştur. Diğer yaygın advers reaksiyonlar arasında ishal, bulantı, kusma, ateş, trombositopeni ve baş ağrısı yer alır (9,10). Kobayashi ve arkadaşları (2) pediyatrik hastalarda %22.1 oranında advers ilaç reaksiyonu bildirmişler ve en sık görülen advers ilaç reaksiyonunun hepatobiliyer bozukluklar (%13.7) olduğu bildirilmiştir. Yenidoğanlarda hiçbir advers ilaç reaksiyonu bildirilmemiştir. Yeşil ve arkadaşları (22) 125 pediyatrik hastayı değerlendirmişler ve hiçbir hastada mikafungin tedavisine bağlı anlamlı yan etki görülmediğini bildirmişlerdir. Park ve arkadaşları (23) karaciğer anomalisi oranını %45 olarak bildirirken, Bui ve arkadaşları (20) mikafungin profilaksisi alan pediyatrik hastalarda %81.3 karaciğer

Tablo 2. Tedavi amaçlı mikafungin alan hastaların klinik özellikleri ve sonuçları

Hasta (n= 43)	
Mikafungin tedavisi, n (%)	
Etkene yönelik tedavi	18 (41.9)
Kanıtlanmış İFE	16 (37.2)
Kandidemi	15 (34.9)
Candida parapsilosis	9 (20.9)
Candida albicans	3 (7)
Candida glabrata	3 (7)
İnvaziv pulmoner aspergillozis	1 (2.3)
Aspergillus flavus	1 (2.3)
Olası İFE	1 (2.3)
Şüpheli İFE	1 (2.3)
Ampirik tedavi	15 (34.9)
Febril nötropeni	10 (23.3)
Antifungal profilaksı kullanımı, n (%)	26 (60.5)
Vorikonazol	14 (32.6)
Flukonazol	11 (25.6)
Posakonazol	1 (2.3)
Önceki antifungal tedavisi, n (%)	9 (21)
Vorikonazol	4 (9.3)
L-AmB	3 (7)
Flukonazol	2 (4.7)
Mikafungin tedavisi endikasyonları, n (%)	
L-AmB nedenli hipopotasemi	3 (7)
Böbrek fonksiyon testi anormalliği	2 (4.7)
L-AmB nedenli alerjik reaksiyon	2 (4.7)
Sistemik ve antifungal kilit tedavi	2 (4.7)
Önceki antifungal direnci	1 (2.3)
Klinisyen tavsiyesi	33 (76.7)
Monoterapi, n (%)	33 (76.7)
Kombinasyon antifungal tedavi, n (%)	10 (23.3)
Mikafungin + vorikonazol	7 (16.3)
Mikafungin + L-AmB	3 (7)
Mikafungin tedavi süresi, gün, medyan (aralık)	14 (3-53)
Mikafungin kesme nedenleri, n (%)	
Tam klinik yanıt	27 (62.8)
Tam klinik yanıt sebepli tedavi de-eskalasyonu	7 (16.3)
Etkisiz tedavi	4 (9.3)
Tedavi esnasında mortalite	4 (9.3)
Yan etkiler	1 (2.3)
Santral venöz kateter, n (%)	41 (95.3)
Santral venöz kateterin çıkarılması, n (%)	16 (39)
Negatif kültür zamanı, gün, medyan (aralık)	16 (1-26)

Tablo 2. Tedavi amaçlı mikafungin alan hastaların klinik özellikleri ve sonuçları (devamı)

Hastalar (n= 43)	
Mikafungin tedavisine klinik yanıt, n (%)	
Tam klinik yanıt	34 (79.1)
Kısmi klinik yanıt	4 (9.3)
Stabilizasyon ya da ilerleme	5 (11.7)
Mikafungin tedavisine mikolojik yanıt, n (%)	
Evet	13 (81.3)
Hayır	3 (7)
Sonuçlar, n (%)	
14-günlük mortalite	3 (7)
30-günlük mortalite	4 (9.3)
İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, L-AmB: Liposomal amphotericin B.	

Tablo 3. Hasta grubunda mikafungin tedavisinin ilk iki haftasında serum biyokimyasal parametlerindeki değişiklikler

	1. gün	3. gün	7. gün	14. gün	p
Mikafungin tedavisi[c]	(n= 43)	(n= 39)	(n= 33)	(n= 29)	
AST (U/L)*	27 (22)	32 (41)	39.5 (30.5)	37 (39)	>0.05
ALT (U/L)*	31 (39)	34.5 (54)	31.5 (37.5)	35 (46)	>0.05
ALP (U/L)*	168.5 (189.2)	178.5 (228.2)	192 (230)	194 (248)	>0.05
GGT (U/L)*	79 (149)	87 (122)	96 (198.5)	87 (114)	>0.05
Toplam bilirubin (mg/dL)*	0.52 (0.53)	0.54 (0.55)	0.43 (1.27)	0.5 (0.6)	>0.05
Kreatinin (mg/dL)*	0.29 (0.22)	0.27 (0.33)	0.29 (0.28)	0.28 (0.22)	>0.05

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama-glutamil transferaz.
Not: Sürekli değişkenler ortalama ± SDS olarak verilmiştir.
[c]Serum total bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT ve kreatinin düzeylerinin mikafungin başlandığı gün ve sırasıyla 3, 7 ve 14. gün ile karşılaştırılması.
*medyan (IQR).

anormallikleri ve %62.5 böbrek anormallikleri bildirmiştir. Leverger ve arkadaşları (3) çalışma grubundaki çocukların %21.8'inde advers ilaç reaksiyonu bildirmişlerdir. Önceki çalışmalara benzer şekilde mikafungin tedavisi alan hastaların %20.9'unda karaciğer fonksiyon testi anormalliği saptadık. Sadece bir hasta NÜS'den AST ve ALT'de üç kat artış nedeniyle mikafungin tedavisini bıraktı. Ayrıca hastaların %2.3'ünde tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişti. Çakır ve arkadaşları (24) 15 yenidoğanı değerlendirdikleri çalışmalarında mikafungin kullanımına bağlı anormal böbrek veya karaciğer fonksiyon testleri bildirmemiştir. Ayrıca çalışmamızda yenidoğan beş hastada herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Viscoli ve arkadaşları (25) 36 pediyatrik hastada mikafungin tedavisi sonunda sağkalımı %97 olarak bildirmişlerdir. Hashii ve arkadaşları (26) dokuz immün yetmezlikli çocuk hastayı değerlendirmiş, Kobayashi ve arkadaşları (27) febril nötropenili mikafungin tedavisi alan 30 pediyatrik hastayı değerlendirmiş ve ölüm bildirmemişlerdir. Telles ve arkadaşları (28) mikafungin tedavisi sırasında 48 pediyatrik hastada %1.9 mortalite bildirmiştir. Daha önce yapılan diğer çalışmalarda mortalite oranları %16 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (19-20). Çalışmamızda 14 günlük mortalite oranı %7 idi; ancak bu ölümler bir mantar enfeksiyonuna bağlanamazdı. Hastaların komorbiditesinin daha yüksek olması, çalışmamızdaki mortalite oranının daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Bu çalışmanın birkaç kısıtlılığı vardır. Çalışmamızın ilk kısıtlılığı retrospektif dizaynıydı; bu nedenle, bazı klinik bilgiler gözden kaçmış olabilir. İkincisi, çalışmamız tek merkezli bir çalışmaydı. Etkinlik ve yan etki oranları merkezler arasında farklılık gösterebilir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı, örneklem boyutunun küçük olması ve mikafungin almayan benzer bir hasta grubunda sonuçları karşılaştıracak kontrol grubu olmamasıdır. Ek kısıtlılıklar, hastalardaki komorbiditeler nedeniyle gerçek nefrotoksisite ve hepatotoksisite insidansının değerlendirilmesindeki zorlukları ve nefrotoksik ajanlar ile hepatotoksik ajanların birlikte uygulanmasını içerir. Ayrıca çalışma grubumuz nötropenik hastalar, yenidoğanlar ve kronik komorbiditeleri olan hastalar dahil olmak üzere heterojen hasta popülasyonlarını içermektedir. Bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız mikafunginin çocuklarda etkinliği ve yan etkilerine ilişkin veriler hakkında bilgi vermektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, mikafungin ampirik tedavi için güvenli ve etkili bir antifungal ajan olabilir. Çocuklarda mikafunginin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha fazla ve daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 20-3T/2, Tarih: 04.03.2020).
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Yazar Katkıları: Fikir- ZŞB, GGÖ, SHP, GÖ, SA; Tasarım- ZŞB, GGÖ; Denetleme- ZŞB, SA, GGÖ; Veri toplanması ve/veya işlemesi- GÖ, SA, NMB, ZŞB, SHP, GGÖ, DT; Analiz ve/veya yorum- GGÖ, ZŞB, NMB, ZÜ; Literatur taraması - GGÖ, NMB, ZŞB, DT; Yazıyı yazan- GGÖ, ZŞB; Eleştirel inceleme- GGÖ, ZŞB, SA, NMB, ZÜ, SHP, SA, DT.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. *Downes KJ, Ellis D, Lavigne S, Bryan M, Zaoutis TE, Fisher BT. The use of echinocandins in hospitalized children in the United States. Med Mycol 2018; Epub ahead of print. https://doi.org/10.1093/mmy/myy084*
2. *Kobayashi C, Hanadate T, Niwa T, Yoshiyasu T, So M, Matsui K. Safety and effectiveness of micafungin in Japanese pediatric patients: Results of a postmarketing surveillance study. J Pediatr Hematol Oncol 2015;37(5):e285-91. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000343*
3. *Leverger G, Timsit JF, Milpied N, Gachot B. Use of micafungin for the prevention and treatment of invasive fungal infections in everyday pediatric care in France: Results of the MYRIADE study. Pediatr Infect Dis J 2019;38(7):716-21. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002353*
4. *Enoch DA, Murphy ME, Micallef C, Yang H, Brown NM, Aliyu SH. Micafungin use in a UK tertiary referral hospital. J Glob Antimicrob Resist 2018;15:82-7. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.06.009*
5. *Wasmann RE, Muilwijk EW, Burger DM, Verweij PE, Knibbe CA, Brüggemann RJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin. Clin Pharmacokinet 2018;57(3):267-86. https://doi.org/10.1007/s40262-017-0578-5*
6. *Park H, Youk J, Shin DY, Hong J, Kim I, Kim NJ, et al. Micafungin prophylaxis for acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy. BMC Cancer 2019;19(1):358. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5557-9*
7. *Scott LJ. Micafungin: A review in the prophylaxis and treatment of invasive candida infections in paediatric patients. Paediatr Drugs 2017;19(1):81-90. https://doi.org/10.1007/s40272-016-0211-3*
8. *Scott LJ. Micafungin: A review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive Candida infections. Drugs 2012;72(16):2141-65. https://doi.org/10.2165/11209970-000000000-00000*
9. *Mullins C, Beaulac K, Sylvia L. Drug-induced liver injury (dili) with micafungin: The importance of causality assessment. Ann Pharmacother 2020;54(6):526-32. https://doi.org/10.1177/1060028019892587*
10. *Food and Drug Agency, Mycamine Drug Information, 03/23/2018. Available from: https://www.fda.gov/advisory-committees/pediatric-advisory-committee/mycamine-micafungin-sodium-briefing-materials (Accesed date: 01.10.2021).*
11. *Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;63(4):e1-e60. https://doi.org/10.1093/cid/ciw326*
12. *Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62(4):e1-50. https://doi.org/10.1093/cid/civ933*
13. *Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020;71(6):1367-76. https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008*
14. *Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SC, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Defining breakthrough invasive fungal infection-position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. Mycoses 2019;62(9):716-29. https://doi.org/10.1111/myc.12960*
15. *Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. J Clin Microbiol 2010;48(7):2373-80. https://doi.org/10.1128/JCM.02390-09*
16. *Benjamin DK Jr, Kaufman DA, Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Manzoni P, et al. A phase 3 study of micafungin versus amphotericin B deoxycholate in infants with invasive candidiasis. Pediatr Infect Dis J 2018;37(10):992-8. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001996*
17. *Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M, Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Ociepa T, et al. Micafungin in invasive fungal infections in children with acute leukemia or undergoing stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2016;57(10):2456-9. https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1143937*
18. *Schüller SS, Bauer C, Unterasinger L, Berger A. Safety and efficacy of micafungin in extremely low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J 2018;37(6):e169-e172. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001787*
19. *Neoh CF, Liew D, Slavin MA, Marriott D, Chen SC, Morrissey O, et al. Economic evaluation of micafungin vs. liposomal amphotericin B (LAmB) for the treatment of candidaemia and invasive candidiasis (IC). Mycoses 2013;56(5):532-42. https://doi.org/10.1111/myc.12071*
20. *Bui A, Nguyen V, Hsu C, Hyde B, Simms-Waldrip T. Invasive fungal infections while on voriconazole, liposomal amphotericin B, or micafungin for antifungal prophylaxis in pediatric stem cell transplant patients. J Pediatr Pharmacol Ther 2019;24(3):220-6. https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.3.220*
21. *Huang K, Qiu KY, Deng LL, Fang JP, Li Y, Guo HX, et al. A clinical analysis of micafungin treatment of pulmonary invasive fungal infection in pediatric patients with acute leukemia or post hematopoietic stem cells transplantation. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2017;55(11):844-7.*
22. *Yeşil E, Çelebi S, Sezgin Evim M, Özer A, Turan C, Timur D, et al. Çocuklarda mikafungin kullanımının değerlendirilmesi [Evaluation of micafungin use in children]. Mikrobiyol Bul 2020;54(1):120-34. https://doi.org/10.5578/mb.68832*
23. *Park HJ, Park M, Han M, Nam BH, Koh KN, Im HJ, et al. Efficacy and safety of micafungin for the prophylaxis of invasive fungal infection during neutropenia in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2014;49(9):1212-6. https://doi.org/10.1038/bmt.2014.136*

24. *Çakır SÇ, Çelebi S, Özkan H, Köksal N, Dorum BA, Yeşil E, et al. Yenidoğanlarda mikafungin kullanımı sonuçları [Results of the use of micafungin in newborns]. Mikrobiyol Bul 2019;53(1):70-80. https://doi.org/10.5578/mb.67599*

25. *Viscoli C, Bassetti M, Castagnola E, Cesaro S, Menichetti F, Ratto S, et al. Micafungin for the treatment of proven and suspected invasive candidiasis in children and adults: Findings from a multicenter prospective observational study. BMC Infect Dis 2014;14:725. https://doi.org/10.1186/s12879-014-0725-7*

26. *Hashii Y, Kusuki S, Takizawa S, Tokimasa S, Ohta H, Hara J, et al. Efficacy of micafungin in pediatric immunocompromised patients with invasive fungal infection. Pediatr Int 2014;56(6):834-7. https://doi.org/10.1111/ped.12356*

27. *Kobayashi R, Suzuki N, Yoshida M, Iizuka S, Suzuki D, Sano H, et al. Efficacy and safety of micafungin for febrile neutropenia in pediatric patients with hematological malignancies: A multicenter prospective study. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35(7):e276-9. https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318299c6bd*

28. *Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: Substudy of a randomized double-blind trial. Pediatr Infect Dis J 2008;27(9):820-6. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817275e6*