

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Mikafungin Profilaksisi

Burak DEVECİ*, Orhan Kemal YÜCEL**, George KUBLASHVILI***, Utku ILTAR****, Ünal ATAŞ*****, Tayfur TOPTAŞ*****, Özge TURHAN*****, Rabin SABA*****

Öz

Amaç: Hematolojik maligniteli hastaların tedavisindeki gelişmelere rağmen invaziv fungal infeksiyon (İFİ), bu hastalıkların seyri sırasında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Antilösemik tedavinin başarısı ve komplikasyon gelişme riskini azaltabilmesi nedeniyle antifungal profilaksi önem arz etmektedir.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada profilaktik bir antifungal olarak mikafunginin akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarındaki etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya erişkin yaş grubundaki ALL tanısı ile indüksiyon, reindüksiyon veya kurtarma tedavisi alan ve tedavi sırasında mikafungin ile antifungal profilaksi uygulanan 36 hasta ve bu hastaların almış oldukları toplam 113 kemoterapi kürü dahil edilmiştir. Hastaların tamamına indüksiyon, reindüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sırasında mikafungin 50 mg/gün intravenöz profilaksisi verilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası olarak ise; tedavinin tamamlanması, profilaksi altında ampirik, preemtif veya hedefe yönelik antifungal değişikliği ve herhangi bir nedenle ölüm kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde ALL hastalarında İFİ varlığı ile sağ kalım arasındaki kuvvetli ilişki ilk başta dikkati çekmektedir. Bununla birlikte; yan etki veya ilaç etkileşimi nedeniyle tedaviyi kesme gerekliliğinin olmaması, düşük preemtif antifungal ihtiyacı, ALL hastalarında mikafungin profilaksisinin etkinliğini göstermiştir.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 09.09.2021 & **Kabul / Accepted:** 07.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.993158>

* Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

E-posta: bdeveci@gelisim.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0001-5820-1903](https://orcid.org/0000-0001-5820-1903)

** Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye.

E-posta: okyucel@hotmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0002-0455-1382](https://orcid.org/0000-0002-0455-1382)

*** Dr., Özel Medstar Antalya Hastanesi Prof. Dr. İhsan Karadoğan Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya,

Türkiye. E-posta george.kublashvili@medstar.com.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0001-9050-6248](https://orcid.org/0000-0001-9050-6248)

**** Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye.

E-posta utq_07@hotmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0001-7129-418X](https://orcid.org/0000-0001-7129-418X)

***** Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye.

E-posta vrunalatas@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0001-5897-6514](https://orcid.org/0000-0001-5897-6514)

***** Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

E-posta toptast@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0002-2690-8581](https://orcid.org/0000-0002-2690-8581)

***** Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,

Antalya, Türkiye. E-posta ozgeturhan@akdeniz.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1494-9973](https://orcid.org/0000-0003-1494-9973)

***** Prof. Dr., Antalya Bilim Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Antalya, Türkiye.

E-posta rabin.saba@medstar.com.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0002-4535-2363](https://orcid.org/0000-0002-4535-2363)

ETİK BİLDİRİM: Çalışma için Memorial Antalya Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24.05.2021 tarih ve 2021/23 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Sonuç: Etkin ve güvenilir bir antifungal profilaksi stratejisi bu grup hastalar için hayati önem taşımaktadır, hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, invaziv fungal infeksiyon, mortalite.

Micafungin Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

Abstract

Aim: Despite advances in the treatment of patients with hematological malignancies, invasive fungal infection (IFI) remains an important cause of morbidity and mortality during the course of these diseases. Antifungal prophylaxis is important because of the success of antileukemic treatment and reducing the risk of complications.

Method: This retrospective study evaluated the efficacy and safety of micafungin as a prophylactic antifungal in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). A total of 113 chemotherapy courses were included in the study, which included 36 patients with the diagnosis of ALL in the adult age group who received induction, reinduction or salvage therapy, and received antifungal prophylaxis with micafungin during the treatment. Micafungin 50 mg/day intravenous prophylaxis was given to all patients during induction, induction and consolidation treatments. The endpoint of the study was accepted as; treatment completion, empirical, preemptive or targeted antifungal change under prophylaxis, and death from any cause.

Results: When the results of our study are examined, the strong relationship between the presence of IFI and survival in ALL patients is remarkable at first. On the other hand; the absence of the need to discontinue treatment due to side effects or drug interactions, and the low need for preemptive antifungals have demonstrated the efficacy of micafungin prophylaxis in ALL patients.

Conclusion: An effective and reliable antifungal prophylaxis strategy is vital for this group of patients and can be life-saving.

Keywords: Leukemia, invasive fungal infection, mortality.

Giriş

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFİ), hematolojik maligniteler için miyelosupresif kemoterapi alan hastalarda mortalite ve morbiditeye önemli ölçüde katkıda bulunur. Hematolojik maligniteleri olan ve kemoterapi sonrası uzamış nötropenisi olan hastalarda önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir¹⁻³. İFİ prevalansı, altta yatan hastalık ve gerekli tedavi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak %2 ila %40 arasında değişmektedir⁴⁻⁶. Hematolojik malignitelerde, İFİ'nin en yaygın formu, genellikle *Aspergillus* türleri gibi küflerin neden olduğu fungal pnömonidir⁷.

Özellikle akut lösemi, miyelodisplastik sendrom gibi hastalıkları olan ve /veya allojeneik hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastalar, İFİ gelişmesi açısından büyük risk altındadır. Akut lösemi hastalarında indüksiyon tedavisi sırasında 28 gün içinde tedavi ilişkili mortalite riskinin yaklaşık %3-4 ve tanıdan itibaren 100 günlük İFİ oranının ise %11,1 olduğu göz önüne alındığında profilaksinin önemi daha da önem kazanmaktadır⁸⁻¹⁰. Erişkin hastalarda saptanan akut lenfoblastik lösemi (ALL) hem hastalığın doğası hem de uygulanan kemoterapiler nedeniyle İFİ gelişmesi yönünden yüksek risk grubunda kabul edilmektedir¹¹. İFİ tanısı konmasının zor olması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip tanı testlerinin olmaması, tanıda gecikme varlığında mortalitenin artması, tedavide her zaman başarıya ulaşılmaması ve bazen altta yatan hastalığın tedavisini geciktirmesi nedeniyle antifungal profilaksi önem arz etmektedir.

Mikafungin, akut lösemi için indüksiyon tedavisi sırasında antifungal profilaksi olarak ikinci kuşak azollerini alamayan hastalarda kullanım için makul bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır¹²⁻¹⁴. Yeni bir ekinokandin olan Mikafungin, çoğu Candida ve Aspergillus türüne karşı güçlü aktivite ile mantar hücre duvarı β -glukan sentezini inhibe eder. El-Cheikh ve ark., HLA uyumlu allojeneik kök hücre nakli yapılan 26 yüksek riskli yetişkin hastada İFİ'lerin profilaksisinde mikafungin'in etkinliğini ve güvenliğini araştırdıkları gözlemsel çalışmalarında, mikafunginin, bu yüksek riskli popülasyonda İFİ profilaksisinde etkinliğe sahip, iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profiline sahip olduğunu bildirmişlerdir¹⁵.

Mikafungin özellikle kandida türlerinin tedavisinde kullanılan etkin ve güvenilir bir ekinokandindir. Mikafungin ayrıca aspergillus türlerine de etkindir ve hematolojik maligniteli hastalarda profilaktik antifungal olarak etkinliği gösterilen tek ekinokandin grubu antifungal ilaçtır^{12,13}. Bununla birlikte, mikafunginin akut lösemi ve özellikle ALL hastalarında profilaktik kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu retrospektif çalışmada profilaktik bir antifungal olarak mikafunginin ALL hastalarındaki etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif, tek merkezli çalışmaya, Nisan 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, erişkin yaş grubundaki ALL tanısı ile indüksiyon, reindüksiyon veya kurtarma tedavisi alan ve tedavi sırasında mikafungin ile antifungal profilaksi uygulanan 36 hasta dâhil edildi. Hasta seçiminde 18 yaş altında olmak dışında herhangi bir dışlanma kriteri uygulanmadı. Tüm hastalardan onam alındı. Akut lenfoblastik lösemi tanısı periferik kan ve/veya kemik iliğinin akım sitomerik ve histopatolojik incelenmesi ile konuldu. Hastalar remisyon indüksiyonu amacıyla verilen hiperfraksiyone siklofosamid ve vinkristin, doksorubisin deksametazon kombinasyonu veya fludarabin sitozin arabinozid kombinasyonu gibi intensif rejim olarak kabul edilen tedavileri alıp almamalarına göre ayrıldı. Bununla birlikte 20 mg/gün dozunda veya üzerinde deksametazon yüksek doz steroid olarak kabul edildi. Böylece 55 yaş ve üzeri olmak, intensif tedavi almak,

yüksek doz steroid kullanımı ve relaps refrakter hastalık birer risk faktörü olarak kabul edildi. Hastaların tamamına indüksiyon, reindüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sırasında mikafungin 50 mg/gün intravenöz profilaksisi protokolü uygulandı. Çalışmanın sonlanım noktası olarak ise tedavinin tamamlanması, profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı olması, mikafunginin yan etki nedeniyle sonlandırılması ve ölüm kabul edildi.

Çalışma için Memorial Antalya Hastanesi yerel etik kurulu onayı 24.05.2021 tarih ve 2021/23 sayısı ile izin alınmıştır.

İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 27.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Francia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio %95 güven aralıklarıyla birlikte kullanıldı. Mortalite ve yaşam süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression analizi Backward Stepwise metodu ile kullanıldı. Kategorik cevap değişkenin açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi Enter metodu ile kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama (standart sapma) ve Median (Percentile 25 / Percentile 75) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen periferik kan ve/veya kemik iliğinin akım sitomerik ve histopatolojik incelenmesi ile tanı konulmuş 36 ALL hastasına ait klinik ve demografik özellikleri Tablo 1.de verilmiştir.

Tablo 1. Profilaksi verilen hastaların genel özellikleri

			Mean (SD)	Median (min / max)
Yaş			41,4 (16,2)	37 (20/ 66)
			n	%
Cinsiyet				
	Kadın		18	50,0%
	Erkek		18	50,0%
Yüksek risk sınıflandırması				
Yaş	>55		9	25,0%
İntensif Rejim	Var		35	97,2%
Yüksek Doz Steroid	Var		32	88,9%
Relaps/Refrakter	Var		12	33,3%
Tanı				
	B ALL		30	83,3%
	T ALL		6	16,7%
Antifungal tedavi				
Ampirik			12	80%
Preemptif			3	20%
Kanıtlanmış			0	
Görüntüleme ve testler				
GALAKTOMAN	Pozitif		5	55,6%
HRCT/ THORAX CT*	Pozitif		5	25,0%
Tedavi tipi				
İndüksiyon			25	69,4%
Reindüksiyon			3	8,3%
Kurtarma			8	22,2%
Tedavi tamamlandı mı?				
	Hayır		15	41,7%
	Evet		21	58,3%
Ölüm				
	Yaşıyor		20	55,6%
	Ölü		16	44,4%
SD. Standard deviation				
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, CT: Bilgisayarlı tomografi, İFİ: İnvazi fungal infeksiyon				
* Görüntülemelerde İFİ bulgusu varlığı.				

Hastaların cinsiyet dağılımı eşitti (%50 kadın, %50 erkek). Hastaların tamamı İFİ gelişimi riski açısından en az 1 risk faktörüne sahipti. Çalışmamızdaki hasta grubunda ise profilaksi altında antifungal tedavi gereksinimi açısından intensif rejim (n=35; %97,2) ve yüksek doz steroid (n=32; %88,9) en başta gelen risk faktörleri olarak bulundu. Hastaların %83,3 (n=30) oranında tanısı B-ALL idi. Hastalara indüksiyon (%69,4), re-indüksiyon (%8,3) ve kurtarma (%22,2) tedavileri uygulandı. Çalışmaya dâhil edilen hastalar arasında mortalite oranı %44,4 olarak bulundu.

Hastaların %58,3'ünde antifungal profilaksi (mikafungin 50 mg/gün intravenöz) tamamlandı. Tüm tedaviler boyunca ilaç ilişkili ciddi bir advers olay gözlenmedi. İlaç etkileşimi nedeniyle mikafungin doz ayarı veya kesilme gerekliliği olmadı.

Profilaksi alan 36 hastanın 15'inde ampirik veya preemtif antifungal tedavi ihtiyacı oldu. İFİ gelişimi ile tedavi türü ve toplam kür sayıları incelendiğinde, indüksiyon tedavisi alan 25 hastanın 16'sında toplam 96 kür boyunca profilaksi uygulandı ve İFİ gözlemlenmedi. İndüksiyon sırasında antifungal profilaksi altında ampirik veya preemtif antifungal tedavi ihtiyacı olan 9 hastada ise toplam 12 kür profilaksi verildi. Reindüksiyon alan hastaların tamamında profilaksi altında ampirik veya preemtif antifungal tedavi ihtiyacı olurken, kurtarma tedavisi verilen 8 hastanın 3'ünde antifungal tedavi ihtiyacı olmuştur. Sonuçta çalışmaya dahil edilen 36 hastada mikafungin profilaksisi toplamda 113 kür boyunca uygulandı. Profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı olan 15 hasta ile antifungal tedavi ihtiyacı olmayan hastaların karşılaştırmalı verileri Tablo.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Profilaksi altında antifungal ihtiyacı gelişen hastalarla gelişmeyenlerin karşılaştırılması

	Antifungal Değişikliği		p	
	Var	Yok		
	(n=15)	(n=21)		
	median (q1/q3)	median (q1/q3)		
Yaş	41 (24 / 56)	33 (29 / 58)	0,874	
	n (%)	n (%)		
Cinsiyet			0,041	
	Kadın	4 (26,7)	14 (66,7)	5,5 (1,3 / 23,7) OR
	Erkek	11 (73,3)	7 (33,3)	
Tam			0,999	
	B	13 (86,7)	17 (81,0)	
	T	2 (13,3)	4 (19,0)	
Yaş			0,999	
	<55	11 (73,3)	16 (76,2)	
	>55	4 (26,7)	5 (23,8)	
Yüksek doz steroid			0,999	
	Yok	2 (13,3)	2 (9,5)	
	Var	13 (86,7)	19 (90,5)	
Relaps/Refrakter			0,282	
	Yok	8 (53,3)	16 (76,2)	
	Var	7 (46,7)	5 (23,8)	
Ölüm			<0,001	
	Yaşıyor	3 (20,0)	17 (81,0)	17,0 (3,2 / 90,3) OR
	Ölü	12 (80,0)	4 (19,0)	
	median (q1/q3)	median (q1/q3)		
Kümülatif sağkalım	110 (64 / 127)	148 (89 / 187)	0,154	
OR Odds Ratio (95% confidence interval), q1: percentile 25, q3: percentile 75				

Profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı gelişen hastalardaki ölüm riskinin yaklaşık 4 kat arttığı ($p < 0,001$), ancak kümülatif sağkalım süresinin etkilenmediği tespit edildi ($p = 0,154$). Hasta grubumuzda erkek cinsiyetin antifungal tedavi ihtiyacı gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu ($p = 0,041$) dikkati çekmektedir.

Kadın ve erkek hastalar arasında antifungal tedavi ihtiyacı açısından risk faktörleri incelendiğinde kadınlarda relaps refrakter hastalık nedeniyle kurtarma veya reindüksiyon tedavisi alanlar ve tedavi sırasında ölen hastalarda antifungal tedavi ihtiyacının anlamlı olarak ($p = 0,044$) yüksek olduğu görüldü (Tablo 3). Erkek hasta grubunda herhangi bir anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 3. Cinsiyete göre İFİ gelişimini etkileyen faktörler

	Kadın (n=18)			p	Erkek (n=18)			
	Antifungal Tedavi				Antifungal Tedavi			
	Var		Yok		Var		Yok	
	(n=4)		(n=14)		(n=11)		(n=7)	
	median (q1/q3)		median (q1/q3)		median (q1/q3)		median (q1/q3)	
Yaş	53 (33 / 63)		52,5 (32 / 60)	0,959	40 (24 / 55)		30 (23 / 33)	0,386
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Tanı				0,999				0,326
B	4 (100,0)		13 (92,9)		9 (81,8)		4 (57,1)	
T	0 (0,0)		1 (7,1)		2 (18,2)		3 (42,9)	
Yaş				0,999				0,497
<55	2 (50,0)		9 (64,3)		9 (81,8)		7 (100,0)	
>55	2 (50,0)		5 (35,7)		2 (18,2)		0 (0,0)	
Relaps/Refrakter				0,044				0,999
Yok	1 (25,0)		12 (85,7)		7 (63,6)		4 (57,1)	
Var	3 (75,0)		2 (14,3)		4 (36,4)		3 (42,9)	
Ölüm				0,005				0,145
Yaşiyor	0 (0,0)		12 (85,7)		3 (27,3)		5 (71,4)	
Ölü	4 (100,0)		2 (14,3)		8 (72,7)		2 (28,6)	
	median (q1/q3)		median (q1/q3)		median (q1/q3)		median (q1/q3)	
Kümülatif sağkalım	87,5 (58 / 117)		182 (101 / 193)	0,127	110 (74 / 185)		145 (42 / 157)	0,999
q1: percentile 25, q3: percentile 75								

Hastaların sağkalımını ve sağkalım süresini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, tek ve çoklu değişken analizlerinde profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı olmasının ALL hastalarında tedavi boyunca sağ kalım üzerindeki en önemli belirteç olduğu sonucuna varıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Sağkalım üzerine olası risk faktörlerinin etkisi

Risk Faktörü	Univariate				Multivariate			
	p	HR	95% CI for HR		p	HR	95% CI for HR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Yaş	0,605	1,008	0,977	1,041	-	-	-	-
Yaş (>55)	0,211	1,917	0,691	5,313	0,008	8,164	1,750	38,073
Cinsiyet (Erkek)	0,195	1,959	0,709	5,409	0,046	4,280	1,028	17,823
Tamı	0,225	28,664	0,127	6476,105	-	-	-	-
Yüksek doz steroid (Yok)	0,018	5,535	1,339	22,882	0,011	13,129	1,825	94,445
Relaps/Refrakter (Var)	0,010	3,979	1,393	11,368	-	-	-	-
İFİ (var)	0,004	5,266	1,687	16,435	0,014	4,671	1,363	16,008
CI: Confidence interval, HR: Hazard Ratio, İFİ İnvazif fungal infeksiyon								

Profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı açısından olası risk faktörleri incelendiğinde ise sağkalımda olduğu gibi mortalite ile profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$) ilişki tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacını belirleyen risk faktörleri

Risk Faktörü	B	S.E.	p	Odds Ratio	95% C.I. for Odds ratio	
					Lower	Upper
Cinsiyet	1,560	1,073	0,146	4,758	0,581	38,937
Yüksek doz steroid	0,657	1,544	0,670	1,930	0,094	39,759
Ölüm	3,144	1,189	0,008	23,202	2,258	238,444
Yaş	-	1,487	0,736	0,605	0,033	11,172
Constant	-	1,215	0,157			
	1,720					
CI. Confidence interval B: regression coefficients SE: Standard error						

Tartışma

Son yıllarda ALL tedavisinde monoklonal antikolar, tirozin kinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavi gelişmeleri ile beraber destekleyici tedavi yöntemleri konusunda da önemli gelişmeler sağlanmıştır. Uzun yıllardır İFİ tedavisinde altın standart olan amfoterisin B, komorbiditelerde

de bağı olarak azotemi, renal tubuler asidoz ve hipokalemi gibi böbrek fonksiyonu toksisitesi ile ilişkilidir¹⁶. Ekinokandinlerin ve daha yeni azollerin onaylanması, lipid formülasyonları veya pirimidin türevlerinin kullanılması İFİ için amfoterisin B'ye alternatifler olarak karşımıza çıkmaktadır^{14,17-20}.

Hematolojik maligniteler için miyelosupresif kemoterapi alan hastalarda mortalite ve morbiditeye önemli ölçüde etki eden invaziv fungal infeksiyonların, etkin ajan ile profilaksi uygulanmasına karşın gelişme oranı mevcut çalışmamızda %41,7 (36 hastanın 15'i) olarak saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde bildirilen, İFİ prevalansının, alta yatan hastalık ve gerekli tedavi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak %2 ila %40 aralığı içinde yer almaktadır⁴⁻⁶. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen ve antifungal profilaksiyi tamamlayan hastalarda (%58,3) ilaçla ilişkilendirilecek advers olay gözlenmemesi ve mikafungin doz ayarı veya kesilme gerekliliği olmaması, özellikle ALL tanısı alanlarda antifungal profilaksi stratejisi için güvenilirlik açısından önemli bir veri sağlamıştır. Bununla birlikte çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda yüksek olasılıklı İFİ oranının sadece %8,3 olması ve beraberinde kanıtlanmış İFİ'nin hiç görülmemiş olması antifungal profilaksinin etkinliğine işaret eden bulgulardan biridir.

Çok değişkenli analizimizde, ALL olan ve indüksiyon, reindüksiyon ve konsolidasyon tedavileri alan hastalarda, olası veya yüksek olasılıklı olsa bile, İFİ gelişiminin mortaliteyi doğrudan etkilediğini ve böylece mikafungin ile antifungal profilaksi uygulamanın ALL hastalarında sağ kalımın iyileştirilmesi için bağımsız bir faktör olabileceğini düşündüren sonuçlara ulaştık. Elbette klinik pratiğimizde, ampirik tedaviye geçiş için çoğu zaman hastanın klinik kötüleşmesi, dirençli ateş gibi nedenlerin de belirleyici olduğu düşünülecek olursa, antifungal profilaksinin İFİ gelişiminin önlenmesinde etkinliği akla gelmektedir.

Çalışmamızda 113 kür boyunca profilaktik dozda uygulanan ve eş zamanlı antilösemik tedavilerle birlikte yoğun olarak destek tedavi ve antibiyotik tedavi alan hasta grubumuz yan etki ve ilaç etkileşimi gibi antifungal profilaksinin etkinlik ve güvenilirliğini sınırlayabilecek etkene sahiptir. Buna rağmen yan etki veya ilaç etkileşimi nedeniyle tedaviyi kesme ihtiyacının olmaması da mikafungin ile antifungal profilaksi uygulamanın güvenilirlik verisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bulgularımız incelendiğinde, sadece 3 hastada preemtif antifungal tedaviye geçilmesi mikafungin ile ALL hastalarındaki profilaksinin etkinliğini gösteren en önemli parametredir.

Zeng ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları meta analizde akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloid lösemi (AML) ve myelodisplastik sendrom gibi hematolojik maligniteli hastalarda antifungal profilaksi amacıyla kullanılan çeşitli ilaç gruplarına ait randomize kontrollü çalışmalar incelenmiş ve özellikle posakonazolün antifungal profilaksidede etkin ve güvenilir bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır²¹. Ancak bu meta analiz detaylı incelenecek olursa, akut lenfoblastik lösemili

hastalarla birlikte akut myeloid lösemi veya myelodisplastik sendrom gibi diğer miyeloid maligniteli hastaların da birlikte dahil edildiği çalışmaların değerlendirildiği görülmektedir. İFİ gelişme riski açısından myeloid ve lenfoid maligniteli hastaların farklı risk grubunda olması ya da başka bir deyişle AML'nin ALL'ye göre daha yüksek riskli bir hastalık olması ve kemoterapi protokollerinin farklı olması, dolayısıyla ilaç etkileşiminin gündeme gelmesi, profilakside kullanılacak ajanlar arasında farklılığı ve etkinliği açıklamaktadır.

Çalışmanın evreninin küçük olması ve az sayıda merkezde yürütülmesi verilerin sınırlı olmasına yol açmıştır. Çalışmada, ALL hastalarında profilaksi altında antifungal tedavi ihtiyacı ile sağ kalım arasındaki kuvvetli ilişki ortaya konmuştur. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastalarda kanıtlanmış İFİ gösterilmemiş olması profilakside mikafunginin etkinliğine dikkat çekmektedir. Sağkalım üzerinde etkili olan antifungal profilaksi stratejisinde kullanılacak ajanlar arasında mikafunginin etkin ve güvenilir ajan olarak önemli bir yer tutacağı beklenmektedir.

Etik Kurul Onayı:

Çalışma için Memorial Antalya Hastanesi yerel etik kurulu onayı 24.05.2021 tarih ve 2021/23 sayılı kararı ile alındı.

KAYNAKLAR

1. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol.* 2002;81:233–43.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006;91:1068–75.
3. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009;88:97–110.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:909–17.
5. Mühlemann K, Wenger C, Zenhäusern R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia.* 2005;19:545–50.
6. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Buitrago MJ, et al. Update on the epidemiology and diagnosis of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32 (Suppl 2): S143–7.

7. Brakhage AA. Systemic fungal infections caused by *Aspergillus* species: epidemiology, infection process and virulence determinants. *Curr Drug Targets*. 2005;6:875–86.
8. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014;28(2):289–92.
9. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348–59.
10. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):695–9.
11. Gründahl M, Wacker B, Einsele H, Heinz WJ. Invasive fungal diseases in patients with new diagnosed acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses*. 2020;63(10):1101-1106. doi:10.1111/myc.13151.
12. Enoch DA, Idris SF, Aliyu SH, Micallef C, Sule O, Karas JA. Mikafungin for the treatment of invasive aspergillosis. *J Infect*. 2014;68(6):507-26. doi:10.1016/j.jinf.2014.01.007.
13. Wasmann RE, Muilwijk EW, Burger DM, Verweij PE, Knibbe CA, Brüggemann RJ. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mikafungin. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(3):267-286. doi:10.1007/s40262-017-0578-5.
14. Morris H, Moorman MT, Mackey MC, et al. Incidence of invasive fungal infections in acute leukemia patients utilizing Mikafungin Prophylaxis compared to second-generation Azole Prophylaxis. *Blood*. 2019; 134:5105. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2019-132197>.
15. El Cheikh J, Venton G, Crocchiolo R, et al. Efficacy and safety of mikafungin for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing haplo identical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;4811:1472-1477. doi:10.1038/bmt.2013.87.
16. Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e29–38.
17. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391–402.

18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408–15.
19. Park H, Youk J, Shin DY, et al. Mikafungin prophylaxis for acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy. *BMC Cancer.* 2019;16:19(1):358. doi:10.1186/s12885-019-5557-9.
20. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):761–768. doi:10.1093/jac/dkp507.
21. Zeng H, Wu Z, Yu B, et al. Network meta-analysis of triazole, polyene, and echinocandin antifungal agents in invasive fungal infection prophylaxis in patients with hematological malignancies. *BMC Cancer.* 2021;14:21(1):404. doi:10.1186/s12885-021-07973-8.