



İNVAZİV ASPERGİLLOZ TEDAVİSİ

TREATMENT OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

İlknur ERDEM, Mustafa DOĞAN, Rıdvan KARAALİ, Şenay ELBASAN OMAR, Enes ARDIÇ

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD, Tekirdağ, Türkiye.

Öz

İnvaziv aspergilloz (İA), *Aspergillus* türü mantarların neden olduğu genellikle immünyetmezlikli hastalarda görülen ve yüksek mortalite ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. En sık akciğer etkilenmekle birlikte mantar vücudun diğer organlarına da yayılarak hastalık yapabilir. Tedavisinde halen vorikonazol birinci seçenek antifungaldir. Vorikonazol alamayacak ya da vorikonazole cevap vermeyen hastalarda tedavide alternatif olarak isavuconazol, itrakonazol, amfoterisin B lipid formülasyonu, itrakonazol, kaspofungin, mikafungin ve posakonazol kullanılabilir. Bu yazıda invaziv aspergilloz tedavisi gözden geçirilmiştir.

Abstract

Invasive aspergillosis (IA) is an infectious disease caused by *Aspergillus species*, is usually seen in patients with immune deficiency and has been associated with high mortality rate. IA most commonly affects the lungs, but *Aspergillus* can also spread throughout the body and cause infection in other organs. Voriconazole is the first-line antifungal agent in the treatment of invasive aspergillosis. Other antifungal agents including isavuconazole, lipid amphotericin formulations, itraconazole, caspofungin, micafungin, and posaconazole can be used to treat IA in patients who can not take voriconazole or who have not responded to voriconazole. In this article, the treatment of invasive aspergillosis was reviewed.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv aspergilloz, tedavi.

Key Words: Invasive aspergillosis, treatment.

GİRİŞ

Aspergillus türleri bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açan, hiyalin filamentöz bir küf mantarıdır. Uzun süreli nötropeni, ilerlemiş HIV enfeksiyonu, kalıtsal immün yetmezlik ve allojenik hematopoetik kök hücre ve/veya akciğer nakli geçirmiş hastalarda görülebilir. *Aspergillus* konidiaları aracılığı ile hava-kaynaklı enfeksiyonlar gerçekleştirdiği için, en sık solunum yolları etkilenir. Bununla birlikte karaciğer ve böbrek tutulumu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, osteomyelit, endoftalmit, endokardit ve dissemine tutulum söz konusu olabilir. İnvaziv aspergilloz enfeksiyonları nadiren de olsa sağlıklı konakta ortaya çıkabilir¹⁻³.

İnsanda fırsatçı enfeksiyonlara yol açan *Aspergillus* türleri; *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus versicolor* dur. Yerel epidemiyolojik verilere göre farklılıklar olmakla birlikte en sık etken *A. fumigatus*'tur⁴.

Kanıtlanmış invaziv aspergilloz tanımı için histopatolojik tanı ve steril bir dokudan alınan örnek kültürünün olumlu bir sonuç vermesi gerekir. Ancak komplikasyon (örneğin, trombositopeni olan hastalarda kanama riski) riski nedeniyle biyopsi genellikle mümkün değildir. Tanıda akılcı bir yaklaşım olan serum biyobelirteçleri (galaktomannan ve beta-D-glukan testleri) gibi noninvaziv yöntemlerin kullanılması ve balgam ve / veya bronkoalveoler lavaj (BAL) numunelerinde

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Prof. Dr. İlknur ERDEM
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD, Tekirdağ, Türkiye
E- posta: ilknurerdem@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 27.04.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 19.10.2017

fungus boyama ve kültür elde edilmesidir. Klinik ve radyolojik bulguları invaziv fungal enfeksiyonu düşündüren, fakat hem serum galaktomannan testi hem de fungus boyası ve balgam kültürü negatif olan (veya elde edilemeyen) olan hastalarda ise ideal olanı bronkoskopi ve BAL uygulanmasıdır. Mümkünse akciğer biyopsisi yapılmalıdır. Çalışmalar, bronkoskopinin güvenli olduğunu ve özellikle pulmoner infiltrasyonu olan hastaların değerlendirilmesinde ve/veya tedavisinde önemli tanı bilgileri sağladığını göstermiştir. Son yıllarda yüksek riskli hastalarda invaziv aspergilloz tanısında yeni moleküler yöntemler geliştirilmiştir^{3,5,6}.

İmmünkompromize konakta son derece fatal olduğundan, invaziv aspergillozdan şüphelenildiğinde tanının kanıtlanması beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Tedavinin başarısı ne kadar erken başladığı ile yakından ilgilidir. İtrakonazol, posakonazol, isavuconazol ve vorikonazol gibi triazol antifungaller, kaspofungin ve mikafungin gibi ekinokandinler ve lipozomal amfoterisin B, aspergilloz tedavisinde klinik kullanıma sunulan diğer ajanlardır. *A. terreus* klinik olarak Amfoterisin B'ye dirençlidir, ancak diğer aspergillus türleri de direnç geliştirebilmektedir^{7,8}.

Vorikonazol invaziv aspergilloz tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmiştir⁹. Vorikonazolün hem intravenöz hem de oral yolla uygulanabilmesi, klinik olarak uygun hastalarda ayaktan tedavi seçeneği de sunmaktadır¹⁰. İnvaziv aspergilloz profilaksisinde, posakonazol (600 mg/gün) akut miyeloid lösemi, myelodisplastik sendromlu hastalarda veya graft versus host hastalığı ile allojenik kök hücre nakli olan hastalarda, invaziv fungal enfeksiyonlar ve mortalitenin önlenmesi için

tavsiye edilir. Flukonazol 400 mg/gün sadece graft versus host hastalığı gelişmemiş allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda önerilir. Aerosol lipozomal amfoterisin B ise uzamış nötropeni sırasında tavsiye edilir^{11,12}.

İnvaziv aspergillozda optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Bu invaziv aspergillozun yaygınlığına, tedavi cevabına, altta yatan hastalığa ve immün duruma bağlıdır. Klinik ve radyografik anormallikler çözüldükten, kültürler negatif olduktan, altta yatan predispozan durumlar azaldıktan sonra mikro odakları tedavi edinceye kadar tedavi devam ettirilmelidir. Ayrıca altta yatan hazırlayıcı faktörün düzeltilmesi de tedavi yanıtını etkilediğinden yararlı olabilir. Tedavi süresi total dozdan çok klinik cevaba bağlıdır. Tedavi olmadığında invaziv aspergillozun mortalitesi %100'dür^{1,3}.

ASPERGİLLOZ KLİNİĞİ VE TEDAVİSİ

Aspergilloz başlıca 3 klinik tablo 1'de görülür. Bunlar aspergillom, alerjik bronkopulmoner aspergilloz ve invaziv aspergilloz'dur. İnvaziv aspergilloz değişik organların da tutulabildiği ancak temel tutulumun akciğer olduğu bir klinik tablodur³.

Tablo 1. Aspergilloz tedavisinde kullanılan antifungaller ve etki mekanizmaları

Poliyenler	Amfoterisin B-deoksikolat	Ergosterol üzerine etkilidirler, sitoplazmik zarın yapısal bütünlüğünü bozarlar.
	Amfoterisin B lipid kompleks Lipozomal Amfoterisin B Amphoterisin B koloidal dispersiyon Liposomal nistatin	
Triazol	İtrakonazol Vorikonazol Posakonazol İsavukonazol	Sitokrom p450 aracılığı ile lanosterolün C-14 demetilizasyonunu inhibe eder
Ekinokandinler	Kaspofungin Anidulafungin Mikafungin	1,3 β D glucan sentetazın nonkompetitive inhibisyonu ile hücre duvar biyosentezini engeller

1. ASPERGİLLOM (MANTAR TOPU)

Aspergilloma bir mantar topu olup mantar, fibrin ve iltihabi hücrelerden oluşur. Kavite genellikle üst lobda bulunur. En sık rastlanan semptom hemoptizidir. Optimal tedavi stratejileri bilinmiyor. Aspergilloma'nın kesin tedavisi cerrahi eksizyondur ancak cerrahi öncesi hastalarda yeterli pulmoner fonksiyon sağlanmalıdır. Radyasyon tedavisi de bir diğer tedavi şeklidir. Antifungaller endobronşiyal ve intrakaviter verilebilir ya da sistemik uygulanabilir^{1,3,13}. Ancak sistemik antifungal tedavinin ne klinik belirtileri hafifletilebildiği ne de aspergillomayı eradike etmede başarılı olduğu görülmüştür. Alta yatan hastalığı tedavi edilmesinin kür şansını artırdığı düşünülmektedir¹⁴.

2. ALLERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZ

Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), genellikle astım hastalarında görülen immünopatogenezi henüz açıkça anlaşılmamış ve kolonize *Aspergillus fumigatus*'a karşı aşırı duyarlılık nedeniyle oluşan kronik tekrarlayıcı bir akciğer hastalığıdır. Kliniği hafif astım ataklarından ölümcül akciğer hasarına kadar değişir. Genellikle kontrolsüz astım, broşektazili ya da broşektazisiz tekrarlayan pulmoner infiltrasyonlar olmak üzere değişik klinik ve radyolojik belirtiler gösterir. Akciğer tomografisinde santral broşiektazinin karakteristik bir özellik olarak kabul edilemeyeceği bildirilmiştir. Tanısı zordur. Hastaların yaklaşık üçte biri akciğer tüberkülozu tanısı almaktadır. ABPA'lı hastaların teşhis ve bakımını iyileştirmek ve önceki ölçütlerin zayıf yönlerini sınırlamak amacıyla yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. ABPA tanısı Patterson kriterlerini kullanarak

klinik, radyolojik ve immünolojik bulguların bir kombinasyonu olarak düzenlenmiştir^{1,15-17}.

Erken tanı ve prednizolon tedavisinin hastalığın seyrini değiştirerek akciğerde fibrozis gelişimini önleyebileceği yönünde görüş bildirilmiştir. İyi tanımlanmış çalışmalar yoksada, elde edilen veriler akut alevlenmelerde steroid kullanımını destekleyicidir. Ancak optimal steroid dozu ve süresi net değildir. İtrakonazolün eozinofilik hava yolu inflamasyonu, sistemik immün aktivasyon ve alevlenmeleri azaltabileceği görülmüştür. Yeni oral antifungal ajanlar da ABPA tedavisinde etkilidir, itrakonazol tedavisini tolere edemeyen ya da itrakonazolün tedavide başarısız olduğu durumlarında endikedir^{15,16,18}.

3. İNVAZİV ASPERGİLLOZ SİNONAZAL İNFEKSİYONLAR

Ağır nötropeni ve yüksek kortikosteroid tedavisi (0,5 mg/kg/gün) sinonazal enfeksiyonlar için predispozan faktörler olarak saptanmıştır¹⁹. Tedavide erken tanı, cerrahi müdahale ve sistemik antifungal kullanımı önemlidir. Geniş rezeksiyon veya tekrarlanan cerrahi debridman küratif olabilir. Antifungal ajanlar tedavi başarısını artırır. Merkezi sinir sistemine yayılımının önlenmesi önemlidir. Amfoterisin B, itrakonazol ve vorikonazol başlangıç tedavisi için, posakonazol ise kurtarma tedavisinde seçenek olabilir^{1,3}.

Allerjik fungal sinüzitin invaziv intrakraniyal aspergilloze yol açabilmesi nedeni ile masum olmadığı bildirilmektedir²⁰. Doku invazyonu ya da intrakraniyal yayılım yoksa sistemik antifungal tedavi gerekmez. Tedavide itrakonazol düşünülebilir ancak toksik etkilerine dikkat edilmelidir. Nazal ya da sistemik

kortikosteroid ve agresif antialerjik tedavi uygulanabilir. Obstrüktif semptomları olan hastalarda cerrahi drenaj yararlı olabilir^{1,3,20}. Ayrıca serum total IgE takibi hastalık aktivitesinin izlenmesinde yardımcı olabilir²¹.

LARİNKS, TRAKEA, BRONŞ İNFEKSİYONLARI

Kalp-akciğer ve akciğer nakli yapılan hastalar, anastomoz yerinde invaziv aspergilloz gelişimi için yüksek risk altındadırlar. Bunun yanında hemopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar, hematolojik malignansiler, HIV ve ileri derecede bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda da trakeobronşiyal aspergilloz tanımlanmıştır^{22,23}. Akciğer nakli yapılan hastalarda invaziv aspergilloz gelişmesinin önlenmesi için inhale amfoterisin B kullanılabilir²⁴. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda da inhale amfoterisin B'nin etkinliği gösterilmiştir. Tedavi yöntemi invaziv pulmoner aspergilloz ile benzerdir²⁵.

OKÜLER İNFEKSİYONLAR

Aspergilloz keratiti ve endoftalmi hızlı oftalmolojik müdahale gerektirir. Sistemik (oral ya da parenteral) ve intravitreal vorikonazol tedavisi ya da intravenöz amfoterisin B ve intravitreal amfoterisin B tedavisine ek olarak vitrektomi uygulaması endoftalmi hastalarında görmenin devamını sağlamada etkin olabilir. Aspergilloz keratiti tedavisinde %5'lik topikal natamisin ya da topikal vorikonazol tavsiye edilir. Aspergilloz keratiti tedavi edilmediği takdirde kornea nakli gerektirebilir veya endoftalmi ile komplike olabilir^{1,3}.

KULAK ENFEKSİYONLARI

Otomikoz olarak da adlandırılan otitis eksterna tedavisinde, dış kulak yolunun mekanik olarak temizlenmesi, ardından topikal

antifungaller veya borik asit ile tedavisi önerilmektedir³.

ENDOKARDİT, PERİKARDİT

Kalp anomalileri, prostetik kapak, malignite, solid organ ve kök hücre nakli, parenteral beslenme, immünsupresyon, geniş spektrumlu antibiyotik rejimleri, intravenöz ilaç bağımlılığı ve kalp damar cerrahisi fungal endokardit gelişiminde risk faktörleridir^{26,27}. Büyük vejetasyonlar, emboli varlığı ve kapak veya protez tahribatında mantar varlığına dikkat çekilmelidir. Fungal endokarditlerde etken genellikle kan kültürlerinde üretilmez. Etkenin izolasyonu hastalıklı kapaktan veya enfekte yabancı cisimden yapılabilir²⁸. Aspergilloz endokarditinde embolik komplikasyonlar ve kapak dekompanseasyonunu önlemek için antifungal tedavi ile birlikte erken cerrahi müdahale önerilmektedir³. Aspergilloz endokarditi dahil invaziv aspergilloz enfeksiyonlarının tedavisinde vorikonazol birinci seçenek antifungaldir²⁹, tedavide amfoterisin B de kullanılabilir³⁰. Enfekte protez kapak replasmanı sonrasında oral vorikonazol veya posakonazol gibi antifungal bir triazol ile hayat boyu antifungal tedavi düşünülmelidir²⁹. Perikarditi sıklıkla ölümcüldür. Tedavisinde sistemik antifungal ve perikard drenajı, perikardiyektomi uygulanabilir¹.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONLARI

Mental durum değişikliği, nöbetler, fokal nörolojik defisit ve meningeal irritasyon bulguları en sık görülen nörolojik semptomlardır³¹. Tanı ve antifungal tedavideki gelişmelere rağmen mortalitesi hala çok yüksektir³². Sistemik antifungal tedavide vorikonazol ilk tercihtir. Tedaviye direnç ya da tekrarlayan enfeksiyon durumlarında itraconazol, posakonazol veya amfoterisin B

lipid kompleks tercih edilebilir. İntrakraniyal apselerde sistemik antifungallerin iyi penetre olmamasından dolayı ölü dokuların eksizyonu gerekir. Apse drenajında sterotaksik işlemler uygulanır. Kapsüllü, tek lezyonlarda cerrahi başarılı iken, olguların çoğunda sistemik antifungal kullanılır^{1,3}.

KEMİK İNFEKSİYONLARI

Aspergilloz iskelet sisteminde sıklıkla küçük kemikleri etkiler ve en sık vertebral osteomyelit tutulumu görülür. Vertebral osteomyelit seyrinde kuadripleji gelişebilir. Nötropeni, kronik granülomatöz hastalık, kortikosteroid veya kemoterapi alan hastalar, daha önce laminektomi ve distektomi operasyonu geçiren hastalarda görülebilir. Ancak immünyetmezlik tespit edilmeyen olgular da bildirilmiştir. İnvaziv aspergillozisin başka bir formundan kan yoluyla inokülasyon ile de gelişebilir³³⁻³⁵. Cerrahi müdahale ve sistemik antifungal tedavi birlikte uygulanmalıdır. Spinal instabilite, spinal kord veya radiküler bası olduğunda cerrahi dekompresyon gereklidir. Cerrahinin tipi ve kapsamı hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Sadece perkütan iğne aspirasyonu gerekebileceği gibi bazı hastalarda apse drenajı ve debridman ile laminektomi veya otolog kemik olmadan greft gerekebilir^{3,36}. Vorikonazol, kemik tutulumu olan invaziv aspergilloz tedavisinde öncelikli olarak tavsiye edilir¹. Vorikonazol ve itraconazol ile vertebra aspergillozu tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir^{37,38}. Amfoterisin B ile flusitozin kombinasyonu aspergillus osteomyeliti ve artriti tedavisinde kullanılabilen alternatif antifungallerdir³⁹. Posakonazol ve ekinokandinler diğer tedavi seçenekleri arasındadır^{1,40}.

KUTANÖZ İNFEKSİYONLAR

Kutanöz enfeksiyonlar iki şekilde görülür; deri kaynaklı primer inokülasyon ve derin dokulardan hematojen yolla bulaşın olduğu sekonder enfeksiyonlar. Yanık, HIV enfeksiyonu, organ nakli, prematürite ve kanser hastalarında sıklığı fazladır. Lokal olarak kontrol edilemezse cerrahi eksizyon gerekebilir⁴¹. Primer tedavide sistemik vorikonazol uygulaması önerilmektedir. Alternatif olarak lipozomal amfoterisin B, posakonazol, itraconazol veya ekinokandin önerilmektedir^{1,3}. Bir çalışmada posakonazol ile tedavinin, tedavi edilmemiş ve flukonazol tedavisi verilenlere göre cilt lezyonlarını azalttığı gösterilmiştir⁴².

İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYONLAR

Aspergillozda tüm gastrointestinal sistem tutulabilir. 107 hastanın otopsi sonuçlarının incelendiği bir çalışmada karaciğer aspergillozu yaklaşık %15 olguda saptanmış ve hemen hemen her olguda akciğer tutulumunun eşlik ettiği görülmüştür⁴³. Peritonit, akut batın, ince bağırsak enfarktı ve obstrüksiyonu, nekrotizan kolit, intestinal hemoraji ve kolon perforasyonu olguları bildirilmiştir. Olgu sunumlarında çoğu olgunun tedavisinde amfoterisin B deoksikolat kullanılmış ancak hastaların tedavisinde vorikonazol birinci seçenek olarak tavsiye edilmiştir. Cerrahi müdahalenin tedaviye katkı sağlayabileceği göz ardı edilmemelidir. Kaspofungin ve itraconazol tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır. Genellikle diyaliz kateteri sonucu gelişen peritonitinin tedavisinde kateterin çıkarılması ve antifungal uygulanması önerilir^{1,3,44, 45}.

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

Böbrek aspergillozu çok nadirdir. Antifungal tedavi ile birlikte parsiyel nefrektomi ya da perkütan drenaj uygulanarak tedavi başarısı sağlanan olgu bildirimleri vardır. Vorikonazol ve amfoterisin B tedavide öncelikli tercihlerdir ^{3,46-48}.

DİĞER ENFEKSİYONLAR

Aspergillus lenf nodu tutulumu yapmış ise cerrahi eksizyon ve sistemik antifungal tedavi gerekir. Kateter ilişkili aspergilloz enfeksiyonu söz konusu ise kateter çıkartılmalı ve sistemik antifungal tedavi uygulanmalıdır ¹.

B. ASPERGİLLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİFUNGALLER

Poliyenler grubundan Amfoterisin B ve lipozomal nistatin, triazol grubundan flukonazol dışındaki antifungaller ve ekinokandinler aspergilloz tedavisinde kullanılan antifungallerdendir. Tedavide kullanılan antifungaller tabloda verilmiştir.

KLASİK AMFOTERİSİN B

Yaklaşık 60 yıldır kullanılmakta olan klasik amfoterisin B *Streptomyces nodosus* tarafından üretilen bir poliyendir. Fungus membranı ve oligomerlerde ergosterole bağlanarak, transmembran porlar aracılığıyla potasyum ve diğer hücre içi moleküllerin kaybına neden olarak hızlı bir fungisidal aktivite gösterir ⁴⁹. Doğal bağışıklık hücreleri için potent bir proinflamatuvar uyarıcıdır. Klinik olarak proinflamatuvar etkinliği inflamatuvar sitokinlerin artmış kan düzeyleri ile ilişkilidir. Hızlı infüzyona bağlı toksisite (sertlik, titreme, halsizlik ve ateş) ya da nefrotoksisite (özellikle nefrotoksik ajanlar ile birlikte verildiğinde) gelişir ^{49,50}. Yapılan bir çalışmada amfoterisin B deoksikolat kullanan hastaların %30'unda akut

böbrek yetmezliği geliştiği, yüksek mortalite oranları ve maliyet artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵¹. Uzun süre ciddi mantar enfeksiyonlarında standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Sürekli infüzyon ile toksisitesi azaltılabilir⁵². *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Histoplasma* ve *Zygomycetes* de dahil olmak üzere çoğu fungal patojenlere karşı etkilidir. Ancak *Candida lusitanae*, *Scedosporium prolificans* ve *Aspergillus terreus* amfoterisin B'ye karşı doğal dirençlidir. Tavsiye edilen dozu 0.7-1 mg/kg/gün'dür. İlk iki hafta yüksek doz verilmesi önerilir. Suda çözülmemesi ve serum proteinlerine yüksek oranda bağlanmasından dolayı doku dağılımı kötüdür. Karaciğer, dalak ve akciğerde yüksek konsantrasyona ulaşır. BOS değeri serum değerinin %2-4'ü kadardır. Etkisi konsantrasyon bağımlı olup postantifungal etkiye de sahiptir. Optimal tedavi süresi bilinmemekte, predispozan hastalığa, invaziv aspergillozun yaygınlığına, nötropeninin düzelmesine ve graft fonksiyonunun geri dönüşüne göre değişmektedir ⁵³.

AMFOTERİSİN B LİPİD FORMÜLASYONLARI

Klasik Amfoterisin B'ye ilaveten 3 farklı lipid formülasyonu geliştirilmiştir. Bunlar amfoterisin B lipid kompleks, amfoterisin B kolesterol sülfat, lipozomal amfoterisin B şeklindedir. Avantajları günlük dozun artırılabilmesi, retiküloendotelial hücrelerde daha iyi dağılım olması ve daha az toksik etki görülmesidir. Farklı farmakokinetiklerinden dolayı tavsiye edilen dozları şu şekildedir: Amfoterisin B lipid kompleks için 5 mg/kg/gün, amfoterisin B koloidal dispersiyon için 3-5 mg/kg/gün, lipozomal amfoterisin B için ise 1-5 mg/kg/gün.

Lipozomal amfoterisin B'nin yüksek doz (7,5-15 mg/kg/gün) uygulandığı çok merkezli bir çalışmada doz ilişkili nefrotoksisite, infüzyon ilişkili toksisite gözlenmemiştir⁵⁴. Lipozomal amfoterisin B febril nötropenik hastalarda fungal enfeksiyonların ampirik tedavisinde endikedir⁵⁵. İnvaziv aspergillozun primer tedavisinde lipozomal amfoterisin B'nin 3 mg/kg dozu ile 10 mg/kg dozu etkinliğinin karşılaştırıldığı çift kör karşılaştırmalı çalışmada dozu artırmanın etkinlikte yararı olmadığı görülmüştür⁵⁶.

Amfoterisin B lipid formlarının kullanımı

Lipid formüllerin kullanım endikasyonları klasik amfoterisin B'ye refrakterlik ya da intolerasyon gelişmesi, antifungal tedavi sırasında böbrek fonksiyonlarının bozulması (serum kreatinin > 2,5 mg/dl), infüzyon ilişkili yan etkilerin olması, amfoterisin B total dozunun \geq 500 mg'a ulaşmasına karşın hastalığın ilerlemesidir. Lipid formüllerde etkinin başlaması daha yavaştır ve in vitro zaman- öldürme çalışmalarında daha az aktif olduğu gösterilmiştir. Lipozomal formda daha yüksek plazma düzeyi oluşur, koloidal formun amfoterisin B'ye göre yarı ömrü daha uzun ve dağılımı daha fazladır. Lipid formlarda nefrotoksisitenin azalması lipid formüllerinin yüksek dansiteli serum lipoproteinlerine, konvansiyonel formun ise düşük dansiteli serum lipoproteinlerine bağlanması ile açıklanmaktadır. Yüksek dansiteli serum lipoproteinlerine bağlanan amfoterisin B daha yavaş salınır. Lipid formların konvansiyonel form ile etkinliklerinin benzer olduğu düşünülmektedir⁵⁷. Ancak karşılaştırmalı bir çalışmada lipid form kullanımında mortalitede mutlak bir azalma görülmüştür⁵¹. Yüksek maliyetlerine rağmen lipozomal amfoterisin B

ve amfoterisin B lipid kompleks, klasik amfoterisin B'nin yerini almıştır.

Yeni amfoterisin B formülasyonları

İnvaziv fungal enfeksiyonların önlenmesinde inhaler amfoterisin B deoksikolatın kullanımı ilaç yönetimi ve tolere edilmesinde önemli sorunlara yol açmıştır⁵⁸. Lipid bazlı amfoterisin B'nin inhaler formu, amfoterisin B deoksikolattan daha iyi tolere edilmiş ancak yapısındaki safra tuzu nedeniyle tadının acı olması sorun oluşturmuştur⁵⁹. Yüksek riskli hastalarda profilaksi çalışmaları yüz güldürücüdür. Akciğer nakli yapılan hastalarda bronkotrakeal anastomoz yerinde aspergilloz enfeksiyonlarını azaltabileceği gösterilmiştir⁶⁰. İnhaler amfoterisin B'nin terapötik ve profilaktik amaçlı kullanımı ile ilgili destekleyici veri azdır. İnhaler form steroid ve itrakonazol tedavisine yanıtız ABPA olgularında da başarılı olmuştur⁵⁸.

LİPOZOMAL NİSTATİN

Nistatin toksisitesi ve çözünürlük sorunu nedeni ile topikal kullanım ile sınırlıdır. Lipozomal formülasyonu ile toksisitesi azaltılmıştır. Renal toksisitesi konvansiyonel amfoterisin B'ye benzer. İn vitro çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda in vitro olarak amfoterisin B'den daha etkili olduğu gösterilmiştir⁶¹. Amfoterisin B'ye dirençli veya intoleranslı invazif aspergilloz hastalarında, lipozomal nistatinin etkinlik ve güvenilirliğini göstermek için yapılan çalışmada 25 hasta değerlendirilmiş; 1 hastada tam yanıt, 6 hastada kısmi yanıt alınmış, 9 hasta invaziv aspergilloz, 8 hasta altta yatan malignite nedeniyle kaybedilmiştir. Lipozomal nistatin etkinliğinden söz edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁶².

İTRAKONAZOL

İtrakonazol *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, Dermatofitler, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* ve çeşitli diğer maya ve mantar türlerine karşı in vitro etkili bir triazol antifungaldir. Etkisini 14- α -demetilaz inhibisyonu yoluyla gösterir. Nadir alt tür komplekslerine (*A. fumigatus*'a ait alt tür *Aspergillus lentulus* birçok ilaca dirençlidir) ve son yıllarda türler arasında tanımlanmış farklılıklar olsa bile aspergillus türlerine karşı itrakonazolün in vitro aktivitesi oldukça benzerdir. Azol naif hastalardan elde edilen izolatlar arasında bile giderek artan sıklıkta kazanılmış direnç bildirilmiştir. Türlerin doğru tanımlanması ve duyarlılık testi bu açıdan önemlidir ^{1,63}. İtrakonazolün fungisidal aktivitesi amfoterisin B kadar güçlü değildir. Karaciğerden elimine olur, bu nedenle renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Yarı ömrü 25-50 saat olduğundan günde tek doz kullanılabilir. Oral uygulamada 3 gün 800 mg ya da 4 gün 600 mg ile yükleme doz yapıldığında serumda yeterli konsantrasyona iki haftada ulaşır. İntravenöz uygulamada ise çok daha çabuk yüksek konsantrasyona ulaşır. Günde 16 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda konvülsiyon görülebilir. Amfoterisin B sonrası tavsiye edilen oral doz 400 mg/gündür ⁶⁴.

Biyoyarlanımı %55 civarındadır ancak oral yolla kullanıldığında emilim değişkenlik gösterebilir. Emilim formülasyon (oral solüsyon içinde optimize edilen siklodekstrin), gastrik pH ve tokluk durumundan etkilenir. Birlikte antiasid ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Emilimi artırmak için bölünmüş dozlar halinde alınması, açlık ya da asidli içeceklerle birlikte alınması

önerilir. İtrakonazol non-lineer farmakokinetik etki gösterir ve bir çok ilaç ile etkileşimi vardır ^{1,63}. İtrakonazol alan hastalarda rifampin, fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital kullanımından sakınmak gerekir. Siklosporin alan hastalarda doz azaltılmalıdır. Sitotoksik ilaçlar ya da proteaz inhibitörü alan hastalarda azol düzeyi artabilir. Yüksek dozlar bulantı, kusma, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme, kardiyomyopatiye neden olabilir. Çoğunlukla yaşlılarda hipertansiyon, kalp yetmezliği, hipokalemi ile ilişkisi gösterilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda uzun süreli kullanımı tavsiye edilmez ⁶⁵.

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz ve allerjik aspergilloz sinüzitinin tedavisinde ilk seçenektir. Kronik kaviter pulmoner aspergilloz tedavisinde alternatif seçeneklerdendir. Preemptif ve ampirik antifungal tedavi alternatifleri arasında olup, çok sınırlı veri vardır ^{1,3}.

VORİKONAZOL

Vorikonazol, genişletilmiş spektrumlu yeni jenerasyon sentetik bir triazol türevidir ^{66,67}. Maya ve küf mantarlarına karşı geniş in vitro aktiviteye sahiptir ⁶⁸. Hem intravenöz hem oral yolla verilebilir, biyoyarlanımı oldukça iyidir ⁶⁹. İnvaziv aspergillozis tedavisinde ilk seçenektir ^{1,70,71}.

Vorikonazol, mantar membran sentezi için önemli bir adımı katalize eden 14- α -demetilaz enzimini inhibe ederek lanosterolün ergosterole dönüşümünü engeller. Sonuçta biriken -metilsteroller hücre membran aktivitesini bozarak mantar hücresinin büyümesini engeller, böylece fungus membranını bozar ve mantarın büyümesini durdurur. Vorikonazolün amfoterisin B ve

itrazonazol dirençli *Aspergillus* suşlarına karşı etkili olabileceği gösterilmiştir⁷²⁻⁷⁴. Azoller antifungal etkinlikleri ve 14- α -demetilaz enzim afiniteleri arasında farklılık göstermektedir. Vorikonazol, mayaların çoğunluğuna karşı fungistatik, *aspergillus* dahil küf mantarlarına karşı ise fungisidal aktivite gösterir^{75,76}. Günümüzde vorikonazolün doğrudan bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri de tarif edilmiştir. İnsan monosit hücrelerinden Toll Like Reseptör 2, Nükleer faktör kB ve TNF-a salınımını uyardığı gösterilmiştir⁷⁷.

Vorikonazol sıklıkla CYP2C19 daha az ölçüde de CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından metabolize olur^{68,78}. Vorikonazol gibi CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçların, tedavi süresince terapötik olarak izlenmesi önerilmektedir^{79,80}. Hepatik sitokrom P-450 izoenzim CYP2C19 genetik polimorfizmi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, bebek ve yetişkinde doğrusal olmayan farmakokinetiği gibi nedenlerden dolayı vorikonazolün plazma konsantrasyonlarını öngörmek oldukça güçtür^{81,82}. Zaman içerisinde maruz kalınan vorikonazol düzeyinde bireyler arası ya da bireysel önemli değişkenlik olabilir^{83,84}. Bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimlerinde CYP3A4 izoenzim inhibisyonu nedeniyle azoller dikkate alınmalıdır.

Vorikonazol erişkinde doğrusal olmayan bir eliminasyon sergiler. Gıda ile birlikte alındığında intestinal Emilimi azalır. Tahmini olarak oral vorikonazol dozunu 200 mg/ 12 saatten, 300 mg/12 saate arttırmak 2,5 kat, intravenöz vorikonazol dozunu 3 mg/kg/12 saatten, 4 mg/kg/12 saate arttırmak 2,3 kat fazla maruziyete yol açar. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklarda vorikonazolün atılımı doğrusaldır ve çocuklarda erişkinlere

benzer kan ilaç düzeyi elde etmek için vücut ağırlığındaki her bir kilogram başına daha yüksek doz gerektirir^{83,85}. Vorikonazol bağırsaklardan iyi emilmesine rağmen bireyler arasında kan düzeyleri arasında önemli farklılıklar bildirilmiştir. Vorikonazol düzeyleri <1 mg / L olan hastalarda yanıt yetersizliği görülmektedir^{10,80}.

Vorikonazolün hem intravenöz hem de oral yoldan verilebilmesi, klinik olarak uygun hastalarda ayaktan tedavisi seçeneği sunmaktadır¹⁰. Kesin veya olası invaziv aspergilloz tanılı hastalardaki randomize bir çalışmada vorikonazol (İlk gün 2x6 mg/kg ve sonrasında 2x4 mg/kg intravenöz en az yedi gün intravenöz tedavinin ardından 2x200 mg oral) ile intravenöz amfoterisin B desoxycholate (1-1,5 mg / kg / gün) tedavisi karşılaştırıldığında, 12. haftada vorikonazol grubunda % 52.8 ve amfoterisin B grubunda % 31.6 yanıt gözlenmiş, vorikonazol kolundaki hastaların 12. haftada sağkalım oranında önemli bir üstünlük saptanmıştır (% 57.9 vs % 70.8). Vorikonazol alan hasta grubunda daha az toksisite gözlenmiştir. Bu çalışma ile vorikonazol invaziv aspergilloz tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmiştir⁹.

Vorikonazolün dissemine aspergilloz enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde de etkili olduğu kanıtlanmıştır. %90 mortalite ile prognozu çok kötü olarak bilinen merkezi sinir sistemi (MSS) aspergillozunun tedavisinde, vorikonazolün beyin omurilik sıvısına nüfuz yeteneği olduğundan %35 sağ kalım yanıtı ile MSS enfeksiyonlarında üstün etkinlik göstermiştir. Vorikonazol serebral aspergilloz tedavisinde ilk seçenektir⁸⁵.

İndüksiyon kemoterapisi alan AML hastalarında günde iki kez 200 mg oral vorikonazol profilaksisinin akciğer infiltrasyonu ve hepatosplenik kandidiyazisi azaltılabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiş, güvenilirliği ve toleransı iyi bulunmuştur ^{86,87}. Retrospektif bir çalışmada, invaziv aspergilloz için kurtarma tedavisi olarak vorikonazol ile kaspofungin kombinasyonunun tek başına vorikonazol tedavisine göre sağ kalım avantajı bildirilmiştir ⁸⁸. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında yapılan bir çalışmada, flukonazol ve vorikonazol profilaksisinin etkinlikleri karşılaştırılmış, 180 günlük invaziv fungal enfeksiyon insidansı flukonazol profilaksisi verilenlerde %11,2 ve vorikonazol verilenlerde %7,3 bulunmuş, bir yıllık insidans flukonazolde %13,7, vorikonazolde %12,7 saptanmış, 100,180 ve 365.günlerde kanıtlanmış ya da olası invaziv fungal enfeksiyon oranları arasında fark saptanmamış, her iki kolda da non-fungal enfeksiyonlar, nüks ve ölüm oranları benzer bulunmuştur ⁸⁹.

Düşük plazma vorikonazol düzeyleri ile invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavi başarısızlığı, yüksek vorikonazol seviyeleri ile de toksisite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir ^{79,90-93}. Vorikonazol için, özellikle refrakter mantar hastalığı ya da ilaç toksisitesi durumlarında terapötik ilaç düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir. Ancak serum ilaç seviyeleri için iyi tanımlanmış referans aralıklarının olmaması, etkinliğini sınırlandırmaktadır. Şüpheli terapötik başarısızlık durumunda, en azından serum vorikonazol düzeyini 2 mg/L hedefleyen yayınlanmış sınırlı sayıda gerçekçi temel veri vardır ^{7,91}. Vorikonazol serum konsantrasyonlarının 5,5 mg/L'yi aşması nörolojik toksisite ve artan yan etkiler ile

ilişkilendirilmiştir. Özellikle işitsel ve görsel halüsinasyonlar, konfüzyon, myoklonik hareketler ve ajitasyon ile karşılaşılabılır. Bu durumlarda tedavinin kesilmesi ile nörolojik belirtilerde düzelme gözlenir ⁷⁸.

Vorikonazolün en fazla dikkat çeken yan etkileri; bulanık görme, fotofobi veya değişmiş renk algısı (renk körlüğü) gibi görme bozukluklarıdır. Klinik çalışmalarda, bu yan etkilerin tedavinin ilk haftasında meydana geldiği, nadiren tedavinin kesilmesine yol açtığı gösterilmiştir ^{90,94}. Genel durumu kötü ve önceden mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü bir yükselme olabilir. Bununla birlikte, vorikonazolün karaciğer enzimlerini kesin olarak yükselttiğini söylemek güçtür, çünkü çoğu hasta altta yatan hastalıkları nedeniyle çeşitli tedaviler almaktadır. Vorikonazolün intravenöz formunun içeriğinde bulunan siklodekstrin başlıca böbrekler yoluyla atıldığı için, kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda oral vorikonazol tedavisi önerilir. Daha az sıklıkla görülen yan etkileri baş ağrısı, hipoglisemi, halüsinasyonlar, sarhoşluk hissi, döküntü, yüzde eritem, keilitis ve artan fotosensitivitedir ^{92, 94}. Uzun süreli vorikonazol alınmasının (>12 ay) ise kutanöz skuamöz hücreli karsinom veya melanom gelişiminden sorumlu olabileceği bildirilmektedir ⁹⁵⁻⁹⁸.

Vorikonazolün rifampin, rifabutin, karbamazepin, uzun etkili barbitüratlar, ergot alkaloidleri, pimozid, ritonavir, efavirenz, sirolimus ve kinidin ile birlikte kullanımı önerilmez. Takrolimus, fenitoin, siklosporin, sülfonilüre, vinka alkaloidleri, kalsiyum kanal blokörleri, benzodiazepinler, prednizolon,

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ve varfarin ile birlikte kullanımında ilaç düzeyi yakından izlenmeli, methadone ve omeprazolün dozu azaltılmalıdır ^{9,99,100}.

POSAKONAZOL

Posakonazol'un sadece oral formülasyonu kullanılmaktadır. Yapısal olarak itrakonazol'e benzer. Farmakokinetiği uzun bir eliminasyon yarı ömrü ile karakterizedir. Posakonazol sadece doğrusal kinetik sergilemez, aynı zamanda doyurulabilir emilimi vardır, dolayısıyla oral yükleme dozu mümkün değildir. Kararlı durum düzeyleri bir haftaya kadar elde edilemeyebilir, bu durum birincil tedavide kullanımını etkiler. Glukuronidasyon aracılığıyla hepatik metabolizmaya uğrar ve sitokrom P450 3A4 izoenzimlerinin inhibisyonu yoluyla ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeline sahiptir. Vorikonazolün aksine metabolizmasının sadece küçük bir kısmı sitokrom P450 izoenzimleri aracılığıyla gerçekleşir ^{1,101}. Lorazepam, astemizole, cisapride, ergot alkaloidleri ve kinidin ile birlikte kullanımı kontrendikedir ¹⁰⁰.

Çok merkezli bir çalışmada, kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen akut miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendrom tanılı 304 hastada antifungal profilaksi olarak flukonazol (1x400 mg/gün), itrakonazol (2x200 mg/gün) ile posakonazol (3x200 mg/gün) tedavileri karşılaştırılmış, kanıtlanmış veya yüksek olası invaziv fungal enfeksiyonlar flukonazol veya itrakonazol grubunda 25 hastada (%8), posakonazol grubunda 7 hastada (% 2) bildirilmiştir ¹⁰².

Posakonazol akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve graft versus host hastalığı gelişen kemik iliği transplantasyonu

yapılan hastalarda invaziv aspergilloz gelişmesini önlemek amacıyla profilakside onaylanmış, ayrıca invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde alternatif tedavi seçeneği olarak da onay almıştır ^{1,3,4}.

RAVUKONAZOL, İSAVUKONAZOL VE ALBAKONAZOL

Candida ve Aspergillus türlerine karşı etkinliklerinin yanı sıra, yeni ve yeniden gelişmekte olan dirençli patojenler de dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Bu ajanların uzun yarı ömürleri, azalmış ilaç etkileşim profilleri ve iyi toleransları bu yeni antifungal ajanların geliştirilmesi gerektiği fikrini desteklemektedir. Bu antifungallerden ravukonazol ve albakonazolün klinik kullanımı ile ilgili verilerin çoğu hayvan çalışmaları ya da insanlarda yapılan faz I / II çalışmalarından oluşmaktadır. Bu ajanların gerçek etkinlikleri yeterli randomize klinik çalışmalardan sonra anlaşılacaktır ¹⁰³. 2006'da başlanan faz III klinik çalışmalarından sonra isavukonazol FDA tarafından invaziv aspergilloz ve mukormikoz tedavisi için onaylanmıştır. İnvaziv aspergilloz tedavisinde vorikonazol kadar etkili görünen isavukonazol'un daha iyi bir güvenlik profili vardır ^{106,107}. SECURE ve VITAL çalışmalarında aspergillozun birinci basamak tedavisinde isavukonazolün vorikonazol kadar etkili olduğunun gösterilmesi, IDSA, ESCMID Avrupa Fungal Enfeksiyon Çalışma Grubu (EFISG) ve Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (ECIL) nın son rehberlerini etkilemiştir. ECIL 6 rehberi invaziv aspergillozun birinci basamak tedavisinde vorikonazol veya isavukonazol kullanımını önermektedir ^{106,107}.

AZOL DİRENÇİ

Aspergillus türlerinde giderek artan azol direnci endişe vericidir. Epidemiyolojik araştırmalarda azol dirençli izolatların *A.fumigatus*'da yaygın olduğu gösterilmiştir. Azol dirençli *A.fumigatus* izolatları ilk kez 1990'lı yılların sonunda ABD'nde uzun süreli itraconazol tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir. Azol direncinin sıklığı son on yılda artmış ve Avrupa ülkelerinde (örneğin Avusturya, Belçika, Danimarka, Fransa, Almanya, Hollanda, Norveç, İspanya ve Türkiye) triazol dirençli *A. fumigatus* enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. ABD, Güney Amerika ve Asya ülkelerinde (örneğin Çin, Hindistan, İran, Japonya ve Kuveyt) görülme oranı % 3.3-38 arasında bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda itraconazol dirençli izolatlarda vorikonazol ve posakonazol'e çapraz direnç gösterilmiştir. Azol direncinde klinik izolatlarda tanımlanan birincil direnç mekanizmaları, lanosterolün demetilasyon yolu ile ergosterole dönüşümünden sorumlu enzimi kodlayan CYP51A geninde farklı nokta mutasyonlarıdır. Şaşırtıcı olan, bu mutasyonun sadece aspergilloz için uzun süreli azol tedavisi alan hastalarda değil, aynı zamanda azol naif hastalarda da görülmesidir. Bu, tarımda kullanılan azol grubu fungusidlere maruziyet ile gelişen çevresel dirençdir. Vorikonazol dirençli veya intoleran invaziv aspergilloz olgularında, amfoterisin B'nin lipid formülasyonu veya ekinokandin içeren kombinasyon tedavileri kullanılabilir ^{7,90,108}.

KASPOFUNGİN

Kaspofungin invaziv aspergilloz tedavisinde ekinokandinler sınıfının onaylanmış ilk üyesidir. Ekinokandinler (1,3)-glukan sentetazın non-kompetatif inhibitörleri olarak hareket ederek

maya ve küflerin hücre duvar sentezini engeller. Diğer ekinokandinler gibi, kaspofungin yüksek molekül ağırlıklı lipoproteindir, bu nedenle sadece intravenöz infüzyon ile uygulanır. Bu protein yapısı nedeniyle, beyin-omurilik sıvısı içine nüfuz etme yeteneğini kötüdür. Kaspofunginin 70 mg/gün yükleme dozu ve ardından 50 mg/gün idame dozları şeklinde kullanılması önerilmektedir⁸.

Ekinokandinler daha az toksik etkileri olması (düşük hepatoksisite ve nefrotoksisite) ve bir diğer avantajı olarak ilaç-ilaç etkileşimleri olmaması nedeni ile invaziv aspergilloz tedavisinde umut verici bileşik olmuş iken, çalışmalarda tam remisyon oranının düşük olduğu saptanmıştır. Kaspofunginin invaziv aspergilloz tedavisinde etkinliğini değerlendiren çok merkezli faz II çalışmasında, hematolojik malignite tanısı olan 61 hastada kaspofungin tedavisi ile 20 (%33) hastada terapötik başarı elde edilmiştir¹⁰⁹. İnvaziv aspergilloz başlangıç tedavisinde ekinokandin kullanımı ile ilgili randomize çalışma olmaması, EORTC tarafından yapılan karşılaştırmalı olmayan iki çalışmada da hematolojik malignensisi veya allojenik kök hücre alıcısı olan hastalarda gelişen invaziv aspergilloz başlangıç tedavisinde kaspofunginin yeterli etkinlik göstermemesi nedeni ile ekinokandinlerin başlangıç tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Ekinokandinler, invaziv aspergilloz kurtarma tedavisinde (tek başlarına veya kombinasyon halinde) kullanılabilir ^{3,8,106, 110,111}.

Ekinokandinler sitokrom P-450 enzim sistemi üzerinde çok az etkisi gösterir ve p-glikoprotein ile etkileşime girmez ¹¹². Hafif ya da orta düzeyde baş ağrısı, ateş veya gastrointestinal

belirtiler gözlenebilir. Nadiren çocuklarda ve yetişkinlerde şiddetli yan etkileri olabilir. Transaminazlarda ve kreatinin düzeyinde hafif-orta derecede yükselme ve hematolojik anormalliklere rastlanmıştır. Orta derecede hepatik yetmezlikte kaspofungin serum konsantrasyonu artabilir, renal yetmezlik kinetiğini değiştirmez. Öldürme hızı amfoterisin B den daha uzundur. Hepatik yetmezlikte 70 mg yükleme dozu sonrası günlük doz 50 mg yerine 35 mg kullanılması tavsiye edilir ^{109, 113}.

MİKAFUNGİN

2005 yılında kullanıma giren mikafunginin olgu sunumları ve küçük serilerde bildirilen kombine tedavi ya da monoterapi sonuçları başarılı bulunmuştur ⁸. Yapılan prospektif bir çalışmada mikafunginin primer tedavi olarak 12, kurtarma tedavisi olarak 22 kişide monoterapi şeklinde kullanıldığı (klinik olarak uygun hastalarda çalışma protokolü olarak 75 mg/gün başlangıç dozu belirlenmiş ve en az 7 gün sonra 75 mg bir doz artışıyla en yüksek doz 225 mg olacak şekilde doz artımı yapılmış) ve ortalama tedavi süresinin 54 gün (7-284) olduğu bu çalışmada, 34 hastanın 15 (% 44)'inde tam veya kısmi başarı elde edilmiş, ancak kurtarma tedavisi alan 22 hastadan 3 (% 14)'ünde tam cevap alınabilmiştir ¹¹⁴.

Kaspofungin ve mikafungin arasında güvenlik açısından anlamlı bir fark olmadığı ve etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür ¹¹⁴. Yarı ömrü 12 saat olan mikafunginin aspergilloz'a etkisi diğer ekinokandinler gibi fungistatik, doz bağımlıdır. Farmakokinetiği günlük 12,5 mg ile 200 mg ve 3 mg/kg ile 8 mg/kg doz aralığı içerisinde lineerdir. Doku içerisine hızlıca dağılır. Başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Albümine bağlanması

konsantrasyondan bağımsızdır. Mikafungin sirolimus, itrakonazol ve nifedipin'in konsantrasyonlarını artırma potansiyele sahiptir. Takrolimus, siklosporin, flukonazol, prednizolon, ritonavir ve rifampin ile birlikte uygulanması bu ilaçların farmakokinetiğini değiştirmez ¹¹⁵.

En yüksek terapötik ilaç konsantrasyonları akciğerde tespit edilmiş, bunu karaciğer, dalak ve böbrek izlemiştir. İlaç konsantrasyonu dozla orantılı olarak artar, buna bağlı olarak serum kreatinin ve transaminaz düzeylerinde artış görülebilir. Mikafungin invaziv aspergilloz için kurtarma tedavisinde alternatif ajan olarak durmaktadır ¹.

ANİDULAFUNGİN

Anidulafungin plazma içinde non enzimatik olarak yavaşça parçalanır ve sonra karaciğerden atılır. En uzun yarı ömürlü ekinokandindir. Deneysel olarak pulmoner aspergilloz'da etkin olmasına rağmen, invaziv aspergilloz tedavisinde kullanımını gösteren az sayıda bildirim vardır. Hayvan modellerinde suboptimal bir etkinlik görülmüştür. Aspergilloz enfeksiyonlarının kombine tedavisinde anidulafungin'in rolünün ne olacağı henüz yanıtlanması gereken bir sorudur. Mevcut onay invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlıdır ^{1,116,117}.

KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Kombine antifungal tedavi sonuçlarını bildiren çeşitli invitro çalışmalar, hayvan modelleri ve klinik olgu bildirimleri olmasına rağmen kesin kabul edilmiş antifungal tedavi protokolü yoktur. Çalışmalar genellikle retrospektif veya gözlemsel çalışmalardır. En sık kullanılan kombinasyonlar triazol veya amfoterisin B ile ekinokandin kombinasyonlarıdır. Halen mevcut

antifungallerin kombinasyonlarının monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir, tedavi süresi de net değildir. İyi kontrollü klinik çalışmalar olmadığından, başlangıç rejiminde rutin kombinasyon tedavisi tavsiye edilmez. Kurtarma tedavisinde mevcut tedaviye antifungal eklenebilir ya da başlangıç rejimi dışındaki farklı sınıflardan antifungal kombinasyonu kullanılabilir. Vorikonazol-anidulafungin, amfoterisin B - kaspofungin kombinasyonları ile yapılan kurtarma tedavileri bildirilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada da isavukonazol ve mikafungin kombinasyonunun etkinliği gösterilmiştir^{118,119}. Vorikonazol ve anidulafungin kombinasyonunun invaziv aspergilloz enfeksiyonunda etkinliğinin araştırıldığı çift kör, randomize bir çalışmada kombinasyon tedavisinin etkinliği gözlenmemiştir. Triazololler ve ekinokandinler arasındaki kombinasyonların etkinliği üzerinde tutarsızlıklar gösteren klinik ve deneysel çalışmaların olması, kombinasyon tedavisinin özellikle birinci basamak tedaviye dirençli olgularda, terapötik seçenek olabileceğini göstermiştir⁸⁸.

Kaynaklar

- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW et al. Practice guidelines for diseases caused by aspergillus. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):696-709.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Executive summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):433-42.
- Karthus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin – Review of the literature. *Eur J Med Res.* 2011;16(4):145-52.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Croaert F et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.
- Buchheid D, Reinwald M, Hofmann WK, Boch T, Spiess B. Evaluating the use of PCR for diagnosing invasive aspergillosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(6):603-10.
- Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, Smolle-Jüttner FM, Joukhadar C. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. *Pharmacology.* 2011;88(3-4):213-24.
- Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):192-8.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.
- Scholz I, Oberwittler H, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE, Mikus G. Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):906-15.
- Borys M, Piwowarczyk P, Sysiak J, Czuczwar M, Prystupa A. Early diagnosis and treatment of invasive aspergillosis as a main determinant of outcome-review of literature according to the presented case report. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(1):100-03.
- Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica.* 2009;94(1):113-22.
- Cesar JMS, Resende JS, Amaral NF, Alves CMS, Vilhena AF, Silva FL. Cavernostomy x Resection for pulmonary aspergilloma: A 32-year history. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:129.

14. Chen J, Chang Y, Luh S, Lee J, Lee Y. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 year experience. *Thorax*. 1997;52(9):810-3.
15. Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical entity *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):282-97.
16. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW, ABFA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of a new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73.
17. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 2012; 4(4):141-50.
18. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):952-7.
19. Fernandez IJ, Stanzani M, Tolomelli G, Pasquini E, Vianelli N, Baccarani M, Sciarretta V. Sinonasal risk factors for the development of invasive fungal sinusitis in hematological patients: Are they important? *Allergy Rhinol.(Providence)*. 2011;2(1):6-11.
20. Mohindra S, Mohindra S, Bal A. Allergic fungal sinusitis: innocence under suspicion. *Med Mycol*. 2012;50(2):179-86.
21. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Med Mycol*. 2009;47:324-30.
22. Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22(3):258-66.
23. Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of aspergillus infections. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2310-29.
24. Borro JM, Solé A, de la Torre M, Pastor A, Fernandez R, Saura A et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:3090-3.
25. Alexander BD, Dodds Ashley ES, Addison RM, Alspaugh JA, Chao NJ, Perfect JR. Non-comparative evaluation of the safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8(1):13-20.
26. Menasalvas A, Bouza E. Infective endocarditis caused by unusual organisms. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(2):79-85.
27. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002; 122(1):302-10.
28. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, Desai H, Lee KS, Al Mohajer M. Fungal Endocarditis: Update on diagnosis and management. *Am J Med*. 2016;129(10):1037-43.
29. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14(2):1040-7.
30. Kothari A, Pillai BS, Bhan A. Pacing lead endocarditis due to *Aspergillus fumigatus*. *Indian J Med Microbiol*. 2010;28(1):72-3.
31. Torre-Cisneros J, Lopez OL, Kusne S, Martinez AJ, Starzl TE, Simmons RL, Martin M. CNS aspergillosis in organ transplantation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(2):188-93.
32. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):358-66.
33. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Aspergillosis of bones and joints- a review from 2002 until today. *Mycoses*. 2014;57(6):323-35.
34. Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;10:24-30.
35. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* species in chronic granulomatous disease: an update of the literature. *Mycoses*. 2011;54(6):e686-96.
36. Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal aspergillus osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(6):1223-9.
37. Studemeister A, Stevens DA. Aspergillus vertebral osteomyelitis in immunocompetent hosts: role of triazole antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):e1-6.
38. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, Fain O, Herbrecht R, Lescure FX, Lortholary O; Voriconazole/Bone Invasive Aspergillosis Study Group. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1141-7.
39. Kirby A, Hassan I, Burnie J. Recommendations for managing aspergillus osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature. *J Infect*. 2006;52(6):405-14.
40. Lodge BA, Ashley ED, Steele MP, Perfect JR. *Aspergillus fumigatus* empyema, arthritis, and calcaneal osteomyelitis in a lung transplant patient

- successfully treated with posaconazole. *J Clin Microbiol.* 2004;342(3):1376–8.
41. Chakrabarti A, Chatterjee S, Radotra BD. Cutaneous and wound aspergillosis. In: Pasqualotto AC (eds). *Aspergillosis: from diagnosis to prevention.* Springer, Dordrecht, 2009; 939-59.
42. Ben-Ami R, Lewis RE, Leventakos K, Latgé JP, Kontoyiannis DP. Cutaneous model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):1848–54.
43. Hori A, Kami M, Kishi Y, Machida U, Matsumura T, Kashima T. Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: A retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J Hosp Infect.* 2002;50(3):175–82.
44. Jombo GTA, Banwat EB, Gyoh SK. Pulmonary and extra pulmonary manifestations of aspergillosis in clinical practice and potential challenges in management: An analysis of literature review. *J Clin Med Res.* 2010;2(11):185-93.
45. Bai QX, Huan Y, Wang JH, Yang LJ, Dong HJ. Successful treatment of liver aspergilloma by caspofungin acetate first-line therapy in a non-immunocompromised patient. *Int J Mol Sci.* 2012;13(9):11063-70.
46. Metta H, Corti M, Redini L, Bruggesser F, Arechavala A, Negrone R, Veliz L. Renal abscess due to *Aspergillus fumigatus* as the only sign of disseminated aspergillosis in a patient with AIDS. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27(83):136-9.
47. Oosten AW, Sprenger HG, van Leeuwen JT, Meessen NE, van Assen S. Bilateral renal aspergillosis in a patient with AIDS: a case report and review of reported cases. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22(1):1-6.
48. Lisson SW, Hellinger WC, Parra RO. Primary bilateral parenchymal renal *Aspergillus* infection. *Urology.* 2002;60(2):345.
49. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunopharmacology of modern antifungals. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):226–35.
50. Roilides E, Lyman CA, Filioti J, Akpogheneta O, Sein T, Lamagnere CG, Petraitiene R, Walsh TJ et al. Amphotericin B formulations exert additive antifungal activity in combination with pulmonary alveolar macrophages and polymorphonuclear leukocytes against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1974–6.
51. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32(5):686-93.
52. Bellmann R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antifungals for treatment of invasive aspergillosis. *Curr Pharm Des.* 2013;19(20):3629-47.
53. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc Vol.* 2010;7(3):222-8.
54. Walsh JT, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3487-496.
55. Herbrecht R, Natarajan-Amé S, Nivoix Y, Letscher-Bru V. The lipid formulations of amphotericin B. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(8):1277-87.
56. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal Amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis.* 2007; 44(10):1289-97.
57. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Time for a new “gold standard”. *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):415-25.
58. Drew R. Potential role of aerosolized amphotericin B formulations in the prevention and adjunctive treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrobial Agents.* 2006;27:36-44.
59. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduyn JK, Hop WC et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: A randomized, placebocontrolled trial. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9):1401-8.
60. Perfect JR. Aerosolized antifungal prophylaxis: The winds of change? *Clin Infect Dis.* 2008;46(9):1409-11.
61. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, Alonso-Vargas R, Miranda Y, Tur-Tur C et al. In vitro activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(8):645-8.
62. Offner F, Krcmery V, Boogaerts M, Doyen C, Engelhard D, Ribaud P et al; EORTC Invasive Fungal Infections Group. Liposomal nystatin in patients with invasive aspergillosis refractory to or intolerant of

- amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(12):4808-12.
63. Lestner J, Hope WW. Itraconazole: an update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013; 9(7):911-26.
64. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, De Beule K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):e83-90.
65. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. Symposium on Antimicrobial Therapy Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-17.
66. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):630-7.
67. Lat A, Thompson GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist.* 2011;4:43-53.
68. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(7):649-63.
69. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2546-53.
70. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs.* 2004;64(18):1997-2020.
71. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frere P et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(5):709-18.
72. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG: In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol.* 1999;37(7):2343-5.
73. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(1):1-8.
74. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(11):2492-6.
75. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia.* 2001;150(3):101-15.
76. Clancy CJ, Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(8):573-5.
77. Simitsopoulou M, Ioannidis J, Kanellou K, Orfanou A, Walsh TJ, Roilides E. Differential immunomodulatory effects of voriconazole on Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 and nuclear factor KB in human monocytes [abstract M737]. In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). American Society for Microbiology, 2007:437.
78. Wang G, Lei HP, Li Z, Tan ZR, Guo D, Fan L et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(3):281-5.
79. Brüggemann RJM, Alffenaar JC, Blijlevens NMA, Billaud EM, Kosterink JGW, Verweij PE, Burger DM. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1441-58.
80. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):201-11.
81. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(3):222-30.
82. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2166-72.
83. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):137-43.
84. Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer.* 2007;109 (8):1532-5.

85. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis using voriconazole treatment. *Blood*. 2005; 106(8):2641-5.
86. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014;93(1):13-32.
87. Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. *J Infect*. 2007;55(5):445-9.
88. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(6):797–802.
89. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR et al. Blood and marrow transplant clinical trials network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8.
90. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes D. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1570–2.
91. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(2):235–43.
92. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1241–4.
93. Howard A, Hoffman J, Sheth A. Clinical application of voriconazole concentrations in the treatment of invasive aspergillosis. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1859–64.
94. Herbrecht R. Voriconazole: Therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2004;2(4):485–97.
95. McCarthy KL, Playford EG, Looke DF, Whitby M. Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):55–6.
96. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS et al. Chronic Phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):31–7.
97. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):300–4.
98. Morice C, Acher A, Soufir N, Michel M, Comoz F, Leroy D, Verneuil L. Multifocal aggressive squamous cell carcinomas induced by prolonged voriconazole therapy: a case report. *Case Report Med*. 2010;2010:351084.
99. Patterson TF. Treatment of invasive aspergillosis: Polyenes, echinocandins, or azoles? *Med Mycol* 2006;44:357-62.
100. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis –review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16(4):139-44.
101. Li Y, Theuretzbacher U, Clancy CJ, Nguyen MH, Derendorf H. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(6):379-96.
102. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.
103. Türel O. Newer antifungal agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(3):325-38.
104. Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist*. 2016;9:291-300.
105. Harrington R, Lee E, Yang H, Wei J, Messali A, Azie N et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. *Adv Ther*. 2017;34(1):207-20.
106. Ledoux MP, Toussaint E, Denis J, Herbrecht R. New pharmacological opportunities for the treatment of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:48–58.
107. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A et al. ECIL-6 Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-44.
108. Nabili M, Shokohi T, Moazeni M, Khodavaisy S, Aliyali M, Badiiee P et al. High prevalence of clinical and environmental triazole-resistant *Aspergillus*

- fumigatus in Iran: is it a challenging issue? *J Med Microbiol.* 2016;65(6):468-75.
109. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A et al, Infectious Disease Group of the EORTC: An EORTC phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(6):1274–81.
110. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Ame S, Fohrer C et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(9):1176–84.
111. Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive *Aspergillus* infections. *Mycoses.* 2016;59(8): 480-93.
112. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology.* 2006; 78(4):161–77.
113. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslaq D, Petersen FB et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1563–71.
114. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect.* 2006;53(5):337–49.
115. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):387-97.
116. Kofla G and 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(4):159–66.
117. Gadea I, Mensa J. Potential of anidulafungin in combined therapy (in Spanish). *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2008;26:51–5.
118. Steinbach WJ, Juvvadi PR, Fortwendel JR, Rogg LE. Newer combination antifungal therapies for invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2011;49:77-81.
119. Petraitis V, Petraitiene R, McCarthy MW, Kovanda LL, Zaw MH, Hussain K, Shaikh N, Maung BBW, Sekhon NK, Hope WW, Walsh TJ. Combination Therapy with Isavuconazole and Micafungin for Treatment of Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00305-17.