

Antifungal Tedavi Altında Olan Hastada Gelişen İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Yönetimi

The Management of Breakthrough Fungal Infections

Hüsnü PULLUKÇU¹, Bilgin ARDA¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹, Meltem TAŞBAKAN¹,
Tansu YAMAZHAN¹, Sercan ULUSOY¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Özellikle son yıllarda fungal infeksiyonu engellemek amacıyla hematolojik maligniteli hastalarda ve kemik iliği alıcılarında profilaksiler gündemdedir. En çok kullanılan ajanlar flukonazol, posakonazol ve vorikonazoldür. Ancak tüm bu çaba ve işlemlere rağmen antifungal tedaviler başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Değişen epidemiyoloji, hastaların daha ağır immünsüpresyonu, gereksiz profilaksi uygulanması, uygun olmayan tedaviler vb. gibi nedenlerle ikincil fungal infeksiyonlar görülebilmektedir. Bu klinik tablolar daha ciddi ve mortal seyrettiği için oldukça dikkat edilmelidir. Bazı yayınlarda kanıtlanmamış olası infeksiyonlar ve klinik tablodaki kötüleşmeler de dikkate alındığında "breakthrough" fungal infeksiyonların oranı %10-50 arasındadır. Kanıtlanmış "breakthrough" fungal infeksiyonlarda ise oran %5-20 arasındadır. Antifungal tedaviye ve/veya profilaksiye rağmen neden tedavi başarısızlıklar ve "breakthrough" fungal infeksiyonlar görülmektedir? Bu yazıda bu sorulara yanıt aranmış ve "breakthrough" fungal infeksiyonların nasıl yönetilebileceği konusu irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfeksiyon; İmmünsüpresyon; İlaç tedavisi; Antifungal ajanlar

SUMMARY

The Management of Breakthrough Fungal Infections

Hüsnü PULLUKÇU¹, Bilgin ARDA¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹, Meltem TAŞBAKAN¹,
Tansu YAMAZHAN¹, Sercan ULUSOY¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

Especially in recent years, prophylaxis have been on the agenda in order to prevent fungal infections in patients with hematological malignity and in bone marrow recipients. The most commonly used agents are fluconazole, posaconazole, and voriconazole. However, despite all efforts, the process can resulting failure for antifungal therapy. Secondary fungal infections can be seen due to changing epidemiology, redundant implementation of prophylaxis, inadequate treatment of first fungal infections, and in patients with more severe immunosuppression. These clinical conditions should be considered as they are more severe and mortal. In some publications, breakthrough fungal infections range between 10 to 50% when possible infection and clinical worsening are included. The rate of proven breakthrough fungal infections is between 5 to 20%. Why are failures in treatment and breakthrough fungal infections seen despite antifungal treatment and/or prophylaxis of fungal infections? In this article, answers to these questions were sought and the management of breakthrough fungal infections has been reviewed.

Key Words: Infection; Immunosuppression; Drug therapy; Antifungal agents

Günümüzde hematolojik malignitesi bulunan hastalarda uygulanmakta olan etkin tedavi yöntemleriyle iyileşme ve remisyon oranlarında artışlar kaydedilmekle birlikte, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler de giderek artan sıklıkta gündeme gelmektedir. Birincil hastalık ve kemo-terapi nedeniyle bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama, sık uygulanan damar içi girişimler, kemik iliği örneklemeleri ve sık kan transfüzyonları, bu hastalarda infeksiyöz etkenlere olan duyarlılığı artırmaktadır. Özellikle fungal etkenler ciddi morbidite ve mortalite nedenidir.

Başlangıç antibiyotik tedavisine bir hafta içinde yanıt alınamayan febril nötropenik hastaların 1/3'ünde sistemik bir fungal infeksiyon bulunmaktadır^[1]. Yine bu atak sırasında kaybedilen hastaların biyopsilerinde %40-69 oranlarında invaziv bir fungal infeksiyon saptanmıştır. İnvaziv fungal infeksiyon düşünülen hastalarda tedavi başlangıcı çok hızlı olmalıdır. Bu nedenle gerekli tetkiklerin yapılmaya başlanması esnasında ampirik tedavilere başvurulmaktadır. Diagnostik tanıya dayalı tedaviler yapılmaya çalışılmaktadır. Ancak bu, hastaların durumlarından kaynaklı olarak invaziv işlemlerin yapılamaması, dönem dönem malzeme eksikliği vb. sebeplerle her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle antifungal başlanan hastaların büyük kısmı olası, yüksek olasılıklı fungal infeksiyon grubunda yer almaktadır. Fungal infeksiyonların tedavileri, ciddi mortalite nedeniyle yoğun emek ve bilgi birikimi gerektirmektedir. Hastanenin florası, hastanın daha önceki tedavileri, hastanın mevcut kliniği ve erişilebilecek ilaçlar ampirik tedavinin seçimini etkileyecektir.

Özellikle son yıllarda fungal infeksiyonu engellemek amacıyla hematolojik maligniteli hastalarda ve kemik iliği alıcılarında profilaksiler gündeme gelmiştir. En çok kullanılan ajanlar; flukonazol, posakonazol ve vorikonazoldür^[2]. Ancak tüm bu çaba ve işlemlere rağmen antifungal tedaviler başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Değişen epidemiyoloji, hastaların daha ağır immünsüpresyonu, gereksiz profilaksi uygulanması, uygun olmayan tedaviler vb. gibi nedenlerle ikincil fungal infeksiyonlar görülebilmektedir. Antifungal tedavi ya da antifungal profilaksi almakta olan hastalarda gelişen fungal infeksiyonlara “breakthrough” fungal infeksiyonlar adı verilmektedir. Bu klinik tablolar daha ciddi ve

mortal seyrettiği için oldukça dikkat edilmesi gereken durumlardır. Bazı yayınlarda kanıtlanmamış olası infeksiyonlar ve klinik tablodaki kötüleşmeler de dikkate alındığında “breakthrough” fungal infeksiyonların oranının %10-50 arasında değiştiği görülmektedir. Kanıtlı infeksiyonlarda ise %5-20 arasındaki oranlar dikkati çekmektedir.

Antifungal tedaviye ve/veya profilaksiye rağmen neden tedavi başarısızlıkları ve “breakthrough” fungal infeksiyonlar görülmektedir? Aslında immün sistemi baskılanmış hastalarda en zorlanılan ve gündemde olan sorun farklı alt başlıklarla irdelenebilir.

“BREAKTHROUGH” FUNGAL İNFEKSİYON GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Hastanın İmmünitesi

Hastanın fungal infeksiyon sırasında nötrope-nide olması, nötropeninin derinliği ve süresi hem kliniğin ağırlığını hem de infeksiyonun mortalite ve morbiditesini etkilemektedir. Savunma mekanizmalarının daha iyi olması infeksiyonun üstesinden gelmesine yardımcı olmaktadır. Nötropeniden uzun süre çıkamayan hastalarda yeni fungal infeksiyonun gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Hastanın Daha Önceki Fungal İnfeksiyon Atakları

Hastanın geçirmiş olduğu infeksiyonlar, fungus topu varlığı, sekonder profilaksi ile kemoterapiye başlanması klinik tabloyu değiştirebilmektedir.

Ortamın ve Havanın Temizliği

Hasta steril odada tutulamıyorsa (pozitif basınçlı oda) ortamın durumu da oldukça etkili olmaktadır. Örneğin; yakında inşaat varken aspergilloz olma ihtimali artmaktadır.

Ampirik Antifungal Tedavinin Yetersizliği

Hastanın klinik durumuna göre elde etken yokken, olası fungal infeksiyon nedeniyle antifungal tedaviye başlanmaktadır. Bunu etkileyen faktörler Tablo 1’de görülmektedir.

Değerlendirmeler sonrasında başlanan ampirik antifungal tedavi aşağıdaki faktörler nedeniyle yetersiz kalabilir.

- Hastanın mukoziti ve/veya bulantı-kusmasının olması, oral yoldan verilen antifungal ajanın

Tablo 1. Ampirik antifungal seçimini etkileyen faktörler

- Hastanın mukoziti ve/veya bulantı-kusmasının olması
- Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da diyaliz uygulanması
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperbilirubinemi
- Hastanın kullandığı diğer ilaçlar
- Olası fungal infeksiyon odağı
- Daha önce antifungal profilaksi başlanmış olması
- Lokal fungal etken dağılımı ve antifungal duyarlılık verileri

emilim sorunlarına ve verilen dozların yetersiz kalmasına neden olabilir. Yoğun mukoziti olan, oral yoldan verilen ilacı tolere edemeyecek olan hastalarda intravenöz tedavi tercih edilmelidir.

- Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da diyaliz uygulaması yapılan hastalarda toksisite yaratacak durumlardan kaçınılması amacıyla verilecek antifungal ilaç için gerekiyorsa doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu aşamada yanlış dozlar uygulanması antifungalın dokularda yetersiz düzeyde kalmasına neden olabilir. Yine nefrotoksiste yaratabilecek ilaçlardan kaçınılması uygun olacaktır.

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği], hiperbilirubinemi vb. durumlarda karaciğerde metabolize olan ilaçların kullanılması, ilaç düzeylerinde değişikliklere ve yine karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmanın artmasına neden olabilir. Bu hastalarda böbrekler yoluyla elimine olan ilaçların tercih edilmesinde fayda vardır.

- Hastanın kullandığı diğer ilaçlar, kullanılacak antifungalın serum konsantrasyonlarında değişikliklere neden olabilir^[2]. Örneğin; siklosporin, rifampisin, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, uzun etkili barbitüratlar ve sirolimus alan hastalarda vorikonazol ve flukonazol kullanımından kaçınılmalıdır^[3]. Ritonavir, indinavir, siklosporin ve takrolimus dozunun da posakonazolle birlikte alım söz konusuysa azaltılması gerekli olabilir^[4]. Posakonazolün kinidin, pimozit, bepridil, sertindol, dofetilid ve halofantrin ile aynı anda kullanımı potansiyel etki-

leşmeye neden olabilir^[5]. Efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve deksametazon ile aynı anda alındığında kaspofunginin etkinliği azalabilir. Rifampisin ise kaspofungin seviyesinde artma veya azalmaya yol açabilir^[6]. Kaspofungin takrolimusun serum düzeylerini %20 oranında azaltır. Siklosporinle birlikte verildiğinde siklosporinin plazma konsantrasyonu %35 oranında artar; bu duruma karaciğer fonksiyonunda geçici anormallikler eşlik eder^[7].

- Olası fungal infeksiyon odağı yine kullanılacak antifungalın bu bölgeye ulaşımıyla yakından ilgilidir. Üriner sistemden kaynaklanan invaziv fungal infeksiyonu olan bir hastada karaciğer yoluyla atılan vorikonazol ve ekinokandinlerin tercih edilmesi klinik başarısızlıklara neden olabilir.

- Daha önce antifungal profilaksi başlanmış olması seçilecek antifungal tedavide değişikliğe yol açabilir. Daha geniş spektrum, farklı fungusların kapsanması gerekebilir yine daha önceden antifungal kullanımı bazı fungal etkenlerin daha sık görülmesine neden olabilir. Bu konu alt başlıklarla aşağıda irdelenecektir.

- Lokal fungal etken dağılımı ve antifungal duyarlılık verileri de antifungal seçiminde önemli parametrelerdendir. Özellikle hastanede fungal infeksiyon görülme sıklığı ve etkenlerin dağılımı invaziv kandida infeksiyonlarında gündemdedir. Bu konu yine "etken dağılımı ve direnç sorunları" başlığı altında irdelenecektir.

Antifungallerin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Antifungal ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin bilinmesi ve buna uygun kullanılması antifungal tedavinin optimizasyonunun sağlanmasında önem kazanmıştır^[8]. Kullanılmakta olan antifungallerin farmakodinamik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. En uzun süre kullanımda olan amfoterisin B için in vitro çalışmalar, özellikle kandidalar için uzun postantifungal etkiyi ve konsantrasyona bağımlı olarak [minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin 10 katı üzerinde en iyi etki] etkili olduğunu desteklemektedir^[9]. Kandidiyaz hayvan deneyi modellerinde C_{maks} değeri MİK değerinin 2-4 katına ulaştığında statik etki, 10 katına ulaştığında ise fungusidal etki olduğu gözlenmiştir^[10].

Tablo 2. Antifungallerde optimal farmakodinamik parametreler

Antifungal	Farmakodinamik hedef	Yorum
Ekinokandinler	$C_{maks}/MİK \geq 10$	Kandida infeksiyonlarında <i>Candida</i> izolatının MİK değeri $< 2 \mu\text{g/mL}$
Triazololler	$AUC/MİK \geq 25$	Kandida infeksiyonları için geçerlidir. Küf infeksiyonları tedavi ve profilaksisi için hedef bilinmemektedir.
Amfoterisin B	$C_{maks}/MİK \geq 10$	Hedef kandidemi hayvan deneyi modellerinden derivate edilmiştir.

Ekinokandinler için in vitro çalışmalarda amfoterisin B'ye benzer şekilde konsantrasyona bağımlı etki olduğu bildirilmektedir^[8]. Bununla birlikte mikafungin ve kaspofunginin rutin kullanımdan daha yüksek dozlarda kullanımının klinik başarıda daha üstün olmadığı ve ek bir fayda sağlamadığı belirtilmektedir.

Triazololler için iki farklı çalışmada, hayvan deneyi modelinde etkinlikte en önemli farmakokinetik parametrenin AUC/MİK olduğu belirtilmektedir^[11]. Bu çalışmalarda AUC/MİK'in 25'in üzerine çıkarıldığında etkinliğin en iyi olduğu belirtilmektedir. Klinik başarı bu parametre sağlandığında %91 iken, AUC/MİK değeri 25'in altında olduğunda %65-73'e düşmektedir.

AUC/MİK oranı özellikle oral yoldan kullanılan antifungallerde absorpsiyon sorunlarının göz önüne alınmasını gerektirmektedir. İtrakonazol ve posakonazolde alınan 800 mg'lık günlük doz, yemeklerdeki yağ oranı ve çeşidinden etkilenmektedir. Yine hastanın mukoziti ve kusması olası biyoyararlanım oranını değiştirebilmektedir. Bazı çalışmalarda, posakonazol profilaksisi uygulananlarda 0.611-0.635 $\mu\text{g/mL}$ arasında olan hastalarda fungal infeksiyon gelişme sıklığının, 0.922-1.360 $\mu\text{g/mL}$ olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir^[12].

İlaçların metabolizmasının hızlı ya da yavaş olması da doku konsantrasyonlarını değiştirmektedir. Bahsedilen bu iki mekanizma triazolollerin serum düzeylerinin takip edilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Değişen Epidemiyoloji ve Direnç Sorunu

İmmünsüpresyonlu hastalarda fungal infeksiyonlar gözden geçirildiğinde eski dönemlerde kandidaların ön planda olduğu bilinmektedir. İnvaziv kandida infeksiyonlarının 2/3'ünden *Candida albicans*

sorumluyken, 2000'li yılların başlarında bu oran %50'lere gerilemiştir. Aynı dönem içerisinde, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi, antifungal ilaçlara daha az duyarlı olan non-*albicans* türlerde artış gözlenmiştir^[13]. Bunlara ek olarak; *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* infeksiyonlarının sıklığında da artış bildirilmiştir. Avrupa kandidemi çalışmasında non-*albicans Candida* türlerinin hematolojik malignansili olgularda daha sık etken olduğu belirtilirken, olgunun yaşının da önemli bir parametre olduğu, yaşla birlikte *C. parapsilosis* insidansının azaldığı, *C. glabrata* insidansının ise arttığı gözlenmiştir^[14].

Kemoterapi çeşitlerinin ve kemoterapinin bağırsıklığı baskılamadaki ağırlığının artması, profilaksi-de bazı azol grubu ilaçların kullanılması epidemiyolojik verilerin de değişmesine neden olmuştur. Bu hasta grubunda birçok fungal infeksiyon etkeni içinde özellikle aspergillus gibi küflerde artış olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 24 merkezin verilerinin katıldığı bir çalışmada 16.390 kemik iliği transplantlı hastanın yaklaşık 1000 invaziv fungal infeksiyon atağı irdelenmiştir^[15]. İnfeksiyon ataklarının %66'sında aspergillus veya aspergillus dışı bir küf, %28'inde kandidalar etken olarak belirlenmiş, mortalite oranı %55 olarak bildirilmiştir. Fred Hutchinson Kanseri Merkezinde kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda invaziv aspergilloz insidansı 1992 yılında %7.3 iken, 1998 yılında %16.9'a yükselmiştir. Benzer şekilde otolog transplant alıcılarında bu oran %1.1'den %5.3'e artmıştır.

Aspergillus türleri içerisinde en sık infeksiyon etkeni olan tür *Aspergillus fumigatus* olarak devam etmekte, ancak non-*fumigatus Aspergillus* türlerine (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus ustus* vd.) eskiye oranla daha sık rastlanmaktadır^[16].

Son dönemlerde zigomikoz olgularında artış bildirilmiş, bu merkezlerden bazılarında bu artışın vorikonazol kullanımına bağlı olabileceği tartışılmıştır^[17,18]. Ancak bu artış her merkezde gözlenmemektedir. Bu nedenle, diğer mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde olduğu gibi, zigomikoz epidemiyolojisinde de lokal veriler önem taşımaktadır. *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri de nadir invaziv fungal enfeksiyon etkenlerindedir^[19]. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantar cinslerine ve *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerine bağlı enfeksiyonlar nadir de olsa bu enfeksiyonlar etkenlerin (özellikle *Fusarium* ve *Scedosporium* ve sırasıyla *Fusarium solani* ve *Scedosporium prolificans* türlerinin) antifungal ilaçlara göreceli olarak dirençli ya da az duyarlı olmaları nedeniyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Daha Önce Başlanmış Olan Antifungal Profilaksi veya Tedavi

İnvaziv fungal enfeksiyonlar derin nötropeni olan, uzun süre nötropenik kalan hastalarda ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle profilaksi programları ve erken tedavi rejimleri gündemdeki yerini hep korumuştur. Bu programlar invaziv fungal enfeksiyon oranını azaltmakla birlikte farklı etkenlerle enfeksiyonların görülmesine, etken dağılımının değişmesine ve direnç sorunlarıyla karşılaşmamıza neden olmaktadır. Bu bölümde profilaksi/tedaviler sırasında karşımıza çıkabilecek fungal enfeksiyonlar kullanılmakta olan güncel antifungal ilaçlara göre irdelenecektir. Kullanılan antifungal ve sonrasındaki “breakthrough” enfeksiyonlar Tablo 3’te özetlenmiştir.

Flukonazol: İlk kullanıma girdiği dönemden itibaren yoğun ilgi gören ve oldukça yaygın olarak kullanılan flukonazol, oral preparatının bulunması nedeniyle profilaksi programlarında da yerini almıştır. Özellikle kandidalara etkinliği ön plandadır. Halen *C. albicans*’a karşı en etkili antifungallerden birisidir.

Flukonazolün yaygın kullanımıyla kandidemilerde flukonazole dirençli ya da doza bağımlı olarak duyarlılığı değişen kandidalardaki (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) oranların artışı dikkat çekmektedir^[20,21]. Flukonazolün et-

kinliğinin bulunmadığı küfler, bunların içerisinde en sık aspergilluslar, profilaksi ya da tedavi alan hastalarda “breakthrough” enfeksiyonlara yol açmaktadır. Yine nadir görülen *Fusarium* spp. ve *Scedosporium* spp.’ye bağlı enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir.

İtrakonazol: Flukonazol gibi kullanıma girdikten sonra yoğun ilgi gören bu antifungal, oral preparatlarının biyoyararlanımının kötü olması nedeniyle kısıtlı bir şekilde kullanılmıştır. Bu ilaçla tedavi ya da profilaksiler sırasında doku konsantrasyonunun yetersizliği ve direnç nedeniyle aspergillus, azole dirençli kandidalar ve nadir görülen fırsatçı küflerle “breakthrough” enfeksiyonlar görülebilir.

Vorikonazol: Kandidalara ve aspergilluslara iyi derecede etkinliği olan bu antifungalın profilakside kullanılması önerilmemektedir. Serum konsantrasyonlarının takibi gerektiği için profilakside kullanımı pek uygun değildir. Ancak profilaktik olarak kullanımı ve bununla ilgili “breakthrough” enfeksiyonlarla ilgili yayın bulunmaktadır. Özellikle önceden küf enfeksiyonu öyküsü olanlarda profilakside kullanılmıştır. Bu ilaçla profilaksi/tedavi sırasında, etkinliğinin bulunmadığı zigomycetesler, doza bağımlı olarak duyarlılığı değişen *C. glabrata* (MİK 2 µg/mL) ve nadir görülen *Scedosporium* spp.’ye bağlı enfeksiyonlar görülebilir^[20,22]. Kim ve arkadaşları vorikonazol alan bir olguda fusariuma bağlı cilt enfeksiyonu bildirirken, Pavie ve arkadaşları vorikonazol ve kaspofungin almakta olan iki hastada *Aspergillus ustus* ile gelişen fungal enfeksiyon atağı bildirmişlerdir^[23,24]. Yüksek hasta sayısına sahip yayınlardan Rajah ve arkadaşlarının çalışmasında, 58 vorikonazol profilaksisi alan hastanın 8 (%9)’ünde “breakthrough” fungal enfeksiyon (yedisi olası enfeksiyon, bir hastada mukor) geliştiği görülmektedir^[25]. Trifolio ve arkadaşlarının vorikonazol alan 71 hastasının 10 (%14)’ünde ikincil fungal enfeksiyon geliştiği dikkati çekmektedir^[26]. Bu olguların beşinde *C. glabrata*, birinde *C. krusei*, ikisinde *Rhizopus* spp., birinde mukor ve birinde *Cunninghamella* spp. izole edilmiştir. Daha fazla hasta içeren İmhof ve arkadaşlarının çalışmasında ise 139 hastadan 13 (%9)’ünde “breakthrough” enfeksiyon geliştiği görülmektedir^[27]. Bu hastalardaki etkenler biraz daha çeşitlilik göstermektedir: beş *C. glabrata*,

Tablo 3. Önceden kullanılan antifungal ve gelişen "breakthrough" fungal infeksiyonlar

ilaç	Araştırmacı (kaynak)	Olgu sayısı	Etken	Odak	Değişiklik
Posakonazol	Bryant ^[28]	3/21	<i>C. glabrata</i>	Peritonit, akciğer, karaciğer	
	Krcmery ^[29]	5	<i>C. glabrata</i>	Kandidemi	Anidulafungin
	Auberger ^[30]	26/202	<i>Aspergillus</i> (%38), kandidalar, mukor	Genellikle akciğer	Hastaların %63'ünde amfoterisin B
	Auberger ^[31]	1	<i>Aspergillus niveus</i>	Akciğer	
	Lekakis ^[32]	2	Mukor	Akciğer	Amfoterisin B
	Hoenig ^[33]	6/34	4 <i>Aspergillus</i> , 1 <i>Geosmithia argillacea</i> 1 <i>Absidia corymbifera</i>		
	Winston ^[34]	8/106	2 <i>C. albicans</i> , 3 <i>C. glabrata</i> , 2 <i>Aspergillus</i> spp., 1 <i>Coccidioides immitis</i>	Kandidemi	
	Cornely ^[43]	7/304	2 <i>Aspergillus</i> spp. 1 tanımlanamayan küf 3 invaziv kandidiyaz (2 <i>C. glabrata</i> , 1 <i>C. tropicalis</i>) 1 <i>Pneumocystis jirovecii</i>		
	Rajah ^[44]	2/67	Olası "breakthrough" fungal infeksiyon	Akciğer	
	Vorikonazol	Kim ^[23]	1	1 <i>Fusarium solani</i>	Cilt
Pavie ^[24]		2	1 <i>Aspergillus ustus</i>	Cilt, akciğer	LAMB + Kaspo
Rajah ^[44]		1/58 (kesin) 7/58 (olası)	1 <i>Rhizopus</i> spp.	Akciğer	Veri yok
Trifilio ^[26]		10/71	5 <i>C. glabrata</i> , 1 <i>C. krusei</i> 4 <i>Rhizopus</i> spp.	5 Akciğer, 1 Kandidemi Akciğer 3 Akciğer, 1 Sinüs	Kasporfungin Kasporfungin LAMB
Imhof ^[27]		13/139	3 Zygomycetes 2 <i>C. glabrata</i> 1 <i>Aspergillus terreus</i> 1 <i>Rhizopus microsporus</i> + <i>Scedosporium prolificans</i> 1 <i>Acremonium species</i> 1 <i>Scedosporium prolificans</i> 1 <i>C. glabrata</i> + <i>Acremonium</i> spp. + <i>Alternaria</i> spp. 1 <i>Cunninghamella</i> spp.	Akciğer Kan Akciğer GİS Sinüs Akciğer Kan, Sinüs, sinüs Akciğer	
			1 <i>Aspergillus ustus</i> 1 <i>C. glabrata</i> + <i>Rhizopus</i> <i>arrhizus</i>	Dissemine Kan, Akciğer	

Tablo 3. Önceden kullanılan antifungal ve gelişen "breakthrough" fungal infeksiyonlar

İlaç	Araştırmacı (kaynak)	Olgu sayısı	Etken	Odak	Değişiklik
Kaspofungin	Pang ^[35]	19	15 <i>Aspergillus</i> spp. (2 olası) 2 Mukor, 1 <i>Fusarium</i> spp. 1 <i>Harmographiella aspergillata</i>	Akciğer	
	Madureira ^[36]	9/156	<i>Aspergillus</i> spp.	Akciğer	
	Lafaurie ^[37]	6/46	<i>Aspergillus</i> spp.	Akciğer	
	Kabbara ^[38]	3	2 <i>C. parapsilosis</i> , 1 <i>C. guilliermondii</i>	Kandidemi	2 LAMB, 1 vorikonazol
	Liao ^[45]	1	<i>Trichosporon asahii</i>	Kan	Vorikonazol
	Goodman ^[46]	1	<i>Trichosporon beigeli</i>	Kan	Flukonazol + LAMB
	Mele ^[47]	1	<i>Trichosporon pullulans</i>	Akciğer	LAMB
	Pavie ^[24]	1	<i>Aspergillus ustus</i>	Göz	LAMB + Vorikonazol
	Karabay ^[39]	1	<i>Trichosporon asahii</i>	Kan	Tedavi olamadan eksitus
	Bayramoğlu ^[40]	1	<i>Trichosporon asahii</i>	Kan	Flukonazol + LAMB
Amfoterisin B	Kubisiak-Rzepczyk ^[48]	1	<i>Scedosporium prolificans</i>	Kan	Vorikonazol
	Schütt-Gerowitz ^[49]	1	<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	Dissemine	
	Odero ^[50]	1	<i>Trichosporon asahii</i>	Kan	

üç *Zygomycetes*, üç *Rhizopus*, iki *S. prolificans*, iki *Acremonium* spp. ve bir *Alternaria* spp. izole edilmiştir (üç hastada ikili, bir hastada üçlü etken). Ciddi infeksiyonu olan bu hastalardan 10 tanesi kaybedilmiştir.

Posakonazol: Posakonazol yüksek riskli hastalarda invaziv fungal infeksiyon profilaksisinde kullanılan geniş spektrumlu bir triazolüdür. Kemoterapi sonrasında uzun nötropeni beklentisinde, kemik iliği transplanti hastalarda ve graft versus host reaksiyonu düşünülen hastalarda bu amaçla kullanılmaktadır. Sadece oral süspansiyon formu mevcuttur. Bu preparatın biyoyararlanımı yağlı besinlerle ve oral enteral nütrisyon solüsyonlarıyla artmaktadır. Özellikle mide asiditesinden etkilenen bu süspansiyonun konsantrasyonu proton pompa inhibitörlerinin kullanımıyla azalmaktadır. Yine hastanın mukozitinin, bulantı-kusmasının olması, ishal varlığı gibi durumlarda posakonazol konsant-

rasyonları azalmaktadır. Bu absorpsiyon sorunları nedeniyle tedavide ya da profilakside başarısızlıklar olabilir.

Posakonazolün terapötik dozlarının monitörizasyonunun yapıldığı bir çalışmada, 21 hastanın üçünde "breakthrough" fungal infeksiyon gelişmiştir^[28]. Bu hastalarda mukozit, ishal, proton pompa inhibitörü kullanma öyküsü yokken, posakonazol serum konsantrasyonları etkin konsantrasyon düzeyinin altında kalmıştır. Bir hastada *C. glabrata*'ya bağlı peritonit gözlenirken bir hastada karaciğerde, bir hastada da akciğerde nodüler lezyonlar gözlenmiş ve ampirik tedaviye başlanmıştır. Buna benzer şekilde Krcmery ve arkadaşları posakonazol profilaksisi almakta olan beş hastada *C. glabrata* fungemisi bildirmişlerdir^[29]. Avusturya'da yapılan bir çalışmada posakonazol profilaksisi verilen 202 hastanın %13'ünde "breakthrough" fungal infeksiyon bildirilmiştir (%39 kanıtlanmış, %61

olası fungal infeksiyon)^[30]. Kanıtli infeksiyonlarda en sık tespit edilen etkenler aspergilluslar (%38) olmuştur. Bunu kandidalar ve mukor takip etmiştir. Bu hastaların %52'sinin tedavisinde lipozomal amfoterisin B, %11'inde amfoterisin B deoksikolat, %4'ünde vorikonazol kullanılmıştır. Aynı araştırmacının posakonazol alan hastasında gelişen bir aspergillus infeksiyonu bildirisi de olduğu görülmektedir^[31].

Mukorlara etkin olmasına rağmen yine posakonazol profilaksisi altında ölümcül mukor infeksiyonları gelişen olgular mevcuttur^[32]. Hoenigl ve arkadaşlarının çalışmasında posakonazol almakta olan 34 hastanın altısında "breakthrough" fungal infeksiyon bildirilmektedir^[33]. Bu olgulardan dördünde aspergillus, birinde *Geosmithia argillacea*, birinde *Absidia corymbifera* izole edilmiştir. ABD'de yapılmış olan bir çalışmada benzer şekilde 106 hastanın sekizinde ikincil fungal infeksiyon atağı (iki *C. albicans*, üç *C. galabrata*, iki *Aspergillus* spp., bir *Coccidioides immitis*) görülmüştür^[34].

Kaspofungin: Ekinokandin sınıfından olan bu antifungalın özellikle kandidalar üzerine etkinliği vardır. Aspergillozun kurtarma tedavisinde de kullanma endikasyonu vardır. Literatürde kaspofungin tedavisi altındayken gelişen aspergilloz olguları çoğunluktadır. Pang ve arkadaşları on tanesi akut lösemi, dördü kronik lösemi, üçü kemik iliği transplantasyonu, biri karaciğer transplantasyonu, biri siroz olmak üzere toplam 19 hastada kaspofungin tedavisi altında "breakthrough" fungal infeksiyon (ikisi olası 17'si kesin) bildirmişlerdir^[35]. Bu olguların 13'ünde aspergillus türleri, ikisinde mukor, birinde *Fusarium* spp. ve birinde *Harmographiella aspergillata* izole edilmiştir. Madureira ve arkadaşları da kaspofungin almakta olan 156 kemik iliği transplantlı hastanın %6'sında aspergillus türlerine bağlı ikincil fungal infeksiyon belirlemişlerdir^[36]. Lafaurie ve arkadaşları kaspofungin alan hastalarda aspergilloz oranını %13 olarak bildirmişlerdir^[37]. Bu hastaların büyük kısmında yoğun olarak kortikosteroid kullanımı da mevcuttur. Yine uzun süreli kaspofungin tedavisi alan hastalarda *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* ile gelişen kandidemiler bildirilmiştir^[38]. Literatürde kaspofungin tedavisi alan hastalarda *Trichosporon* spp. ile gelişen

"breakthrough" fungal infeksiyon olguları da dikkat çekicidir. Türkiye'den de iki olgu sunumu bulunmaktadır^[39,40].

Amfoterisin B: Çok geniş spektruma sahip poliyen grubu antifungal olan ve uzun yıllardır kullanımda olan amfoterisin B primer profilakside kullanılmamaktadır. Ampirik tedavilerde, kanıtli infeksiyonlarda ve sekonder profilakside tercih edilmektedir.

Amfoterisin B tedavisi altında aspergillus ve dirençli kandidalarla "breakthrough" infeksiyonlar görülebilmektedir^[31,41]. Özellikle daha önceden triazol ya da amfoterisin B kullanılan hastalarda fumigatus dışı aspergillusların sıklığında artış olabileceği bildirilmektedir^[42].

Diğer taraftan amfoterisin B'ye dirençli diğer fungal etkenlerle de "breakthrough" infeksiyonlar görülebilir (Tablo 3).

"BREAKTHROUGH" FUNGAL İNFEKSİYONLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bu tür infeksiyonları ve direnç gelişimini engellemek için öncelikle gereksiz antifungal kullanımının önlenmesi gereklidir. Hangisi olursa olsun yoğun miktarda azol kullanımının dirençli aspergillus ve kandida infeksiyonları ile nadir görülen etkenlerle infeksiyonlara yol açabileceği aşıkardır. Bu bağlamda gereksiz kullanımları engellemek amacıyla fungal infeksiyonu belirlemek için gerekli olan tüm testler uygulanmalı ve mümkünse infeksiyon konfirme edilmelidir. Yine gereksiz antifungal profilaksiden kaçınılmalıdır. Gereksiz olarak yaygın antifungal profilaksi yapılması direnç sorunlarını, değişen fungal epidemiyolojiyi ve güç tedavi edilen etkenlerle infeksiyonları gündeme getirecektir.

Böyle bir infeksiyon geliştiğinde ne yapılması gereklidir? Aslında bu konuda randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. En başta mümkünse immünsüpresyonu azaltmak amacıyla kullanılmakta olan kortikosteroide ara vermek ve immünsüpresan ilaçların dozunu azaltmak yardımcı olabilir. Yine koloni stimulan faktörlerin kullanılmasıyla nötropeninin süresi azaltılmaya çalışılabilir.

Çalışılan bölge ve hastane genelinde sık karışılan invaziv fungal infeksiyonlar ve bunların direnç durumları belirli aralıklarla güncellenmelidir.

Oral antifungal almakta olan hastaların klinik durumları biyoyararlanım açısından dikkatle takip edilmelidir. Mümkünse terapötik ilaç konsantrasyonunu takibi yapılmalıdır.

Antifungal tedavi ya da profilaksi alan hastaları da yeni gelişebilecek bir invaziv fungal infeksiyon açısından izlemekte fayda vardır. Yeni bir klinik gelişme (solunum sıkıntısı, ateş vb.) varlığında invaziv fungal infeksiyonu saptamak amacıyla tetkikler (bilgisayarlı tomografi, kültürler, galaktomannan) yapılmalıdır. Galaktomannan testinin duyarlılığı antifungal tedavi/profilaksi alan hastalarda düşmekle birlikte, kullanılmasının uygun olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur^[33]. “Breakthrough” fungal infeksiyonların tedavisi önceden kullanılan antifungale ve elde edilen ya da olası etkene yönelik olarak planlanmalıdır. Bu konunun iki farklı aşamada değerlendirilmesi mümkündür:

1. Dokümanente Kanıtlanmış İnfeksiyonlar

Dokümanente mukor varlığında önceden posakonazol kullanıldıysa lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) ile tedavi uygun olacaktır. Daha ağır klinik tablolarda lipozomal amfoterisin B'ye ek olarak bir ekinokandin denenebilir^[8].

Dokümanente aspergillus varlığında önceden küflere etkin bir azol kullanılmamışsa vorikonazol tercih edilebilir. Ancak azollere dirençli kökenler açısından dikkatli olunmalıdır. Daha öncesinde vorikonazol kullanılan hastalarda ise lipozomal amfoterisin B iyi bir seçenek olarak hala önemini korumaktadır. Serna ve arkadaşlarının çalışmasında önceden azol profilaksisi alan 182 hastanın 86'sında olası ya da kanıtlanmış “breakthrough” fungal infeksiyon atağı (küflere etkin azol alanlarda 47, diğer grupta 39 hasta) lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların çoğunda etken olarak aspergilluslar düşünülmüştür (27'sinde aspergillus üremesi saptanmış). Lipozomal amfoterisin B tedavisinin daha önceden kullanılan profilaksiden olumsuz yönde etkilenmediği belirtilmiştir. Yukarıdaki tedavilere refrakter fungal infeksiyonların kurtarma tedavisinde kaspofungin kullanılabilir. Yine lipozomal amfoterisin B ile kaspofungin kombinasyonunun da denenebileceği akılda tutulmalıdır^[51]. Ancak primer tedavi aşamasında kombinasyon yapılması uygun değildir.

Diğer dokümanente küf ya da maya infeksiyonlarında etkenin duyarlılığına göre tedavi modifikasyonları yapılmalıdır.

2. Dokümanente ya da Olası “Breakthrough” Fungal İnfeksiyon Varlığında Antifungalın Değiştirilmesi

Ekinokandinlere geçiş: Amfoterisin B ya da itraconazol alan hastada refrakter aspergilloz varlığında kaspofungin tedavisine geçişle %39 yanıt gözlenmiştir^[52]. Ancak bu oran kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda %14'e düşmektedir. Vorikonazol alan hastalarda, refrakter aspergillozun kurtarma tedavisi olarak ekinokandin kullanımıyla ilgili uygun ve yeterli çalışma bulunmamaktadır. Mukor tedavisinde kaspofunginin yeri bulunmamaktadır.

Vorikonazole geçiş: Daha önceden en az 10 gün amfoterisin B ya da itraconazol alan hastalardaki refrakter aspergilloz tedavisinde vorikonazol kullanımıyla yanıt sağlanma oranı %38 olarak saptanmıştır^[53].

Lipozomal amfoterisin B'ye geçiş: Aspergilloz tedavisinde iyi bir alternatif olan lipozomal amfoterisin B rehberlerde de önerilmektedir. Yine mukor tedavisinde de kullanılması uygundur. Bu hastaların tedavisinde oldukça güçlükler yaşanmaktadır. Nefrotoksisite ve yan etkiler nedeniyle klasik amfoterisin B kullanılmasından kaçınmak gerekli olabilir.

Pang ve arkadaşları kaspofungin tedavisi altında “breakthrough” fungal infeksiyon gelişen 19 hastadan üçünü tek lipozomal amfoterisin B ile dördünü lipozomal amfoterisin bazlı kombinasyonlarla tedavi etmişler (aspergillozlu hastaların dokuzu vorikonazol ile tedavi edilmiş, üç hasta tedavi değiştirilemeden kaybedilmiş) ve hastaların %47'sinde tedavi başarısı bildirmişlerdir^[35]. Auberger ve arkadaşları azol profilaksisi alan hastalarda “breakthrough” fungal infeksiyon oranını %13 olarak belirlemişler ve bu infeksiyonların tedavisinde tek başına lipozomal amfoterisin B ya da lipozomal amfoterisin B bazlı kombinasyon tedavileri uyguladıklarını bildirmişlerdir^[30].

Kombinasyon tedavileri: “Infectious Diseases Society of America (IDSA)” kılavuzunda kurtarma tedavisi başlığı altında verilmekte olan antifungal tedaviye farklı sınıftan bir antifungal

eklenebilir ibaresi yer almaktadır^[54]. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak kaspofungin bazlı (kaspofungin + lipozomal amfoterisin B ya da vorikonazol) tedavilerin yer aldığı olgu serileri literatürde yer almaktadır^[55-57].

Literatür gözden geçirildiğinde özellikle flukonazol, vorikonazol ve posakonazol kullanımı sırasında gelişen “breakthrough” infeksiyonlarla ilgili çok sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Amfoterisin B ve kaspofunginle ilgili fazla yayın olmamakla birlikte bu yayınlardaki olgu sayıları da çok yüksek değildir. Bu nedenle “breakthrough” infeksiyon gelişimi ve antifungal tedavi arasında net bir yorum yapmak güçleşmektedir. Lafaurie ve arkadaşlarının çalışması irdelendiğinde kaspofungin alan hastalarda aspergilloz oranının %13 olduğu, lipozomal amfoterisin B alan grupta ise “breakthrough” infeksiyon görülmediği dikkat çekicidir^[37]. Buna yakın olarak Walsh ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında; akut miyeloid lösemi hastalarından kaspofungin alan grupta %7 aspergilloz görülürken, lipozomal amfoterisin B alan grupta bu oran %5 olarak belirlenmiştir^[41].

Genel olarak bakıldığında, flukonazolün kullanıma girdiği yıllarda kandidalara olan etkinliği nedeniyle bağımsızlığı baskılanan hastalarda flukonazol profilaksisi veya tedavisiyle artık ciddi bir kandida mortalitesi gözlenmeyeceği düşünülmüştü. Aslında yeni bir dönemin başladığı ve profilaksiyle bu sorunların artık kalmayacağı düşünülmekteydi. Ancak bununla birlikte artan küf infeksiyonları oranları, daha sonra da albicans dışı kandidaların sıklığındaki artış bu düşünceyi ortadan kaldırdı. Vorikonazol ve kaspofunginle de tamamen korunmanın ya da profilaksinin mümkün olmadığı görüldü. Yeni kullanımda olan posakonazol için ise benzer şekilde sorunların yaşandığı yayınlara literatürde hızla yerini almaktadır.

“Breakthrough” fungal infeksiyonlarda da olası etkeni belirlemek, noninvaziv yöntemlerin tümüne başvurmak, gerekirse invaziv işlemlerle tanı koymaya çalışmak gerekmektedir. Herşeyden önemlisi gereksiz profilaksi ve tedavilerden kaçınmaktır.

Sonuç olarak; “breakthrough” fungal infeksiyonların tedavisi için tek ve etkin bir tedavi biçimi bulunmamaktadır. Bu nedenle başvurulacak bir rehber de bulunmamaktadır. Hastaların tedavisi

için etkenin izolasyonu, epidemiyolojik durum ve direnç oranlarıyla bilgiler sürekli güncellenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tabak F. Hematolog olmayanlar için hematolojik maliniteler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 45, Kasım 2005:115-34.
2. Küçüköğlü K. Antifungal tedavide son gelişmeler. Ankara Ecz Fak Derg 2008;37:63-90.
3. Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. Int J Antimicrob Agents 2007;30:108-17.
4. Groll AH, Walsh TJ. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:467-87.
5. Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C, Natarajan-Ame S, Letscher-Bru V. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. J Antimicrob Chemother 2005;56 (Suppl 1): i39-i48.
6. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4306-14.
7. Abramowicz M. Caspofungin for aspergillosis. Med Lett Drugs Ther 2001;43:58-9.
8. Nailor MD, Chandrasekar HP. Antifungal drugs: predicting clinical efficacy with pharmacodynamics. Expert Rev Clin Pharmacol 2009;2:373-9.
9. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1108-11.
10. Wiederhold NP, Tam VH, Chi J, Prince RA, Kontoyiannis DP, Lewis RE. Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:469-73.
11. Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3165-9.
12. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, Ullmann AJ, Patino H. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. Pharmacotherapy 2007;27:1627-36.
13. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis 1999;28:1071-9.

14. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359-66.
15. Kontoyiannis DP, Marr K, Wannemuehler KA. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the TRANSNET Database [abstract M-1196]. Presented at the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL; September 17-20, 2007.
16. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009;52:197-205.
17. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000;30:851-6.
18. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950-2.
19. Akdağlı SA. İnvazif mantar infeksiyonlarının epidemiyolojisi: Nereden nereye? *ANKEM* 2010;24(Ek 2):132-4.
20. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010;50:405-15.
21. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011;49:26-31.
22. Koteda S, Nomura K, Hashiguchi M, Kawaguchi K, Oku E, Osaki K, et al. Fatal zygomycosis caused by *Mucor indicus* after haplo-identical stem cell transplantation. *Rinsho Ketsu-eki* 2013;54:311-5.
23. Kim MS, Lee HM, Sung HS, Won CH, Chang S, Lee MW, et al. Breakthrough disseminated fusariosis in an immunocompromised patient on voriconazole therapy. *Int J Dermatol* 2012;51:616-28.
24. Pavie J, Lacroix C, Hermoso DG, Robin M, Ferry C, Bergeron A, et al. Breakthrough disseminated *Aspergillus ustus* infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole or caspofungin prophylaxis. *J Clin Microbiol* 2005;43:4902-4.
25. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* 2012;97:459-63.
26. Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:451-6.
27. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-6.
28. Bryant AM, Slain D, Cumpston A, Craig M. A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:266-9.
29. Krcmery V, Demitrovicova A, Kisac P. Breakthrough fungemia due to *Candida glabrata* during posaconazole prophylaxis in hematology patients treated with anidulafungin - report of 5 cases. *J Chemother* 2011;23:310-1.
30. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, et al. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2268-73.
31. Auberger J, Lass-Flörl C, Clausen J, Bellmann R, Buzina W, et al. First case of breakthrough pulmonary *Aspergillus niveus* infection in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:336-9.
32. Lekakis LJ, Lawson A, Prante J, Ribes J, Davis GJ, Monohan G, et al. Fatal rhizopus pneumonia in allogeneic stem cell transplant patients despite posaconazole prophylaxis: two cases and review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:991-5.
33. Hoenigl M, Raggam RB, Salzer HJ, Valentin T, Valentin A, Zollner-Schwetz I, et al. Posaconazole plasma concentrations and invasive mould infections in patients with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:510-3.
34. Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, Schiller GJ. Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:507-15.
35. Pang KA, Godet C, Fekkar A, Scholler J, Nivoix Y, Letscher-Bru V, et al. Breakthrough invasive mould infections in patients treated with caspofungin. *J Infect* 2012;64:424-9.
36. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, Robin M, Rocha V, de Latour RP, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:551-4.
37. Lafaurie M, Lapalu J, Raffoux E, Breton B, Lacroix C, Socié G, et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1191-6.
38. Kabbara N, Lacroix C, Peffault de Latour R, Socié G, Ghanoum M, Ribaud P. Breakthrough *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii* blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term caspofungin therapy. *Haematologica* 2008;93:639-40.
39. Karabay O, Madariaga MG, Kocoglu E, Ince N, Kandirali E. *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with non-hematological malignancy. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:129-31.

40. Bayramoglu G, Sonmez M, Tosun I, Aydin K, Aydin F. Breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin. *Infection* 2008;36:68-70.
41. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, 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.
42. Lionakis MS, Lewis RE, Torres HA, Albert ND, Raad II, Kontoyiannis DP. Increased frequency of non-fumigatus *Aspergillus* species in amphotericin B-or triazole-pre-exposed cancer patients with positive cultures for aspergilli. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:15-20.
43. 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;356:348-59.
44. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* 2012;97:459-63. doi: 10.3324/haematol.2011.051995. Epub 2011 Nov 4.
45. Liao Y, Hartmann T, Zheng T, Yang RY, Ao JH, Wang WL. Breakthrough trichosporonosis in patients receiving echinocandins: case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:2632-5.
46. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002;35:E35-6. Epub 2002 Jun 27.
47. Mele G, Musci M, Musto C, D'Amato L, Traficante A, Di Renzo N. Pneumonia caused by *Trichosporon pullulans* in an autologous peripheral blood stem cell transplant recipient: possible misidentification. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1219-20.
48. Kubisiak-Rzepczyk H, Gil L, Zawirska A, Kubisiak-Michalska A, Mol A, Reich A, et al. *Scedosporium prolificans* fungaemia in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *J Mycol Med* 2013;23:261-4.
49. Schütt-Gerowitt H, Seifert H, Wickramanayake PD. Empirical liposomal amphotericin-B therapy in a neutropenic patient: breakthrough of disseminated *Blastoschizomyces capitatus* infection. *Zentralbl Bakteriell* 1996;284:361-6.
50. Otero V, Galán-Sánchez F, García-Agudo L, García-Tapia AM, Guerrero-Lozano I, Rodríguez-Iglesias MA. Fungemia due to *Trichosporon asahii* in a patient with hematological malignancy. *Rev Iberoam Micol* 2013 Sep 23. pii: S1130-1406(13)00080-6. doi: 10.1016/j.riam.2013.09.001. [Epub ahead of print]
51. Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combrat trial). *Cancer* 2007;110:2740-6.
52. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boagaerts M, Sellaslag D, Petersen FB, et al (The Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group). Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-71.
53. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
54. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
55. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, Ghannoum MA. Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:163-94.
56. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen A, Rex JH, et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3572-4.
57. Viscoli C. Combination therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:803-5.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doc. Dr. Hüsnü PULLUKÇU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bornova, İzmir-Türkiye

E-posta: husnu.pullukcu@ege.edu.tr