

## HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA ANTIFUNGAL PROFİLAKSİ

Ömrüm UZUN

*Antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies.*

Fungal infeksiyonlar, başta hematolojik kanserli hastalar olmak üzere immunkompromize hasta popülasyonunda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yoğun bir immunosupressif tedavi, uzun süren nötropeni, hücresel bağışıklığın bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik verilmesinden sonra gelişen fungal kolonizasyon ve kemoterapiye bağlı yaygın mukozit bilinen risk faktörlerinin başında gelmektedir. Öte yandan, fungal infeksiyonun erken tanı ve tedavisi çoğunlukla olası değildir; klinik bulguların karakteristik olmaması, örnek almadaki güçlükler ve eldeki tanı yöntemlerinin yetersizliği, tedavide başarısızlığı da beraberinde getirmektedir. Örneğin, hematogen kandidiasiste kan kültür pozitifliği olguların ancak % 33'ünde saptanmakta, ilk hafta içinde bu oran % 8 dolayında olup birinci haftanın sonunda % 18'e ulaşmaktadır(15). Tedavinin iki gün kadar gecikmesi durumunda ise kandidemiden ölüm oranı iki katına çıkmaktadır. Öte yandan, tanı konulmasındaki güçlükler ek olarak, sonucu belirleyen en önemli etken antifungal tedaviden çok, hastanın nötropeniden çıkmasıdır. Bütün bu nedenlerle, fungal infeksiyonların önlenmesine yönelik girişimlerin mortalite ve morbiditeyi büyük ölçüde azaltması beklenmektedir. Yakın dönemde antifungal triazol ve amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının geliştirilmiş olması, fungal infeksiyonların önlenmesinde bize yeni olanaklar sağlamaktadır.

### Antifungal profilaksi stratejileri

Fungal infeksiyonlardan korunmaya yönelik stratejiler, fungal kolonizasyonun önlenmesini ve konakçının immün yanıtının güçlendirilmesini amaçlayan girişimler olarak iki ana gruba ayrılabilir. En sık rastlanan invaziv fungal infeksiyonlar kandidiasis ve aspergillozis olduğu için, *Candida* ve *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonların önlenmesi özel bir önem taşımaktadır. Doğru bir profilaktik strateji, herşeyden önce bu fungal infeksiyonların patogenezinin iyi bilinmesine dayanır.

Gastrointestinal kolonizasyon, hematogen kandidiasis patogenezinde gerekli bir koşuldur(6,23,29). *Candida* türlerinin intrinsik motilitesi olmamasına karşın oral yolla alındıktan birkaç saat sonra barsak lümeninde translokasyonla geçebilmektedir(14). Hematojen kandidiasisli hastalarda yapılan otopsi çalışmaları, hastaların büyük bir kısmında gastrointestinal kanalın yaygın bir şekilde kolonize olduğunu ve *Candida* organizmalarının submukozaya büyük oranda invazyon gösterdiğini ortaya koymuştur(37). Martino ve ark.(17)'nin 424 nötropenik kanser hastasını kapsayan retrospektif bir araştırmasında hematogen kandidiasis kolonize olmayan hastaların % 0.5'inde, buna karşılık multipl yerde kolonize olan hastaların % 32'sinde gelişmiştir. Aynı gruba daha sonra gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir(16). Bu bulgulara dayanarak, gastrointestinal kanalda mantar yükünü azaltan topikal etkili antifungal ilaçların hematogen kandidiasis insidansını da azaltması beklenebilir. Alternatif olarak, kan dolaşımına ulaşmış mantarları suprese etmek için sistemik etkili antifungal ilaçlara güvenilebilir.

Küf mantarlarına bağlı invaziv infeksiyonun sinoplmoner kolonizasyon sonrası geliştiğine ilişkin veriler vardır(1). Bu nedenle, inhalasyon yoluyla uygulanan amfoterisin B'nin *Asper-*

*gillus*'u solunum yollarından uzaklaştırarak invaziv aspergillozisi önleyebileceği düşünülebilir. Doku infeksiyonunu engellemek için ise intravenöz amfoterisin B veya itraconazol gibi sistemik etkili antifungal ilaçlar kullanılabilir.

İdeal bir profilaktik antifungal ajan, uzun süre kullanımda güvenilir, yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yol açan fungal patojenlerin çoğuna karşı etkili ve fungisidal olmalı, hem oral hem de intravenöz yoldan uygulanabilmeli, ucuz ve direnç gelişme riski oldukça düşük olmalıdır. Ne yazık ki günümüzde bu koşulların hepsini sağlayan bir antifungal ilaç elimizde yoktur.

### **Antifungal profilaksi çalışmalarının planlanması ve değerlendirilmesinde önemli noktalar**

Antifungal profilaksiyle ilgili bir klinik araştırmanın planlanmasında bazı konular dikkate alınmalıdır(35). İlk olarak, profilaksinin hangi hastalara verileceği belirlenmelidir. Bu karar, o hasta popülasyonunda fungal infeksiyonun sıklığına ve ciddiyetine bağlıdır. Ancak bir araştırıcı için kabul edilebilir bir risk, diğeri için kabul edilemez olabilir. Bu nedenle, invaziv fungal infeksiyonlara bağlı mortalite ve morbiditenin en yüksek olduğu hasta altgruplarının tanımlanması ve bu riskin en yüksek olduğu dönemin belirlenmesi için her türlü çaba gösterilmelidir.

İkinci olarak, kullanılan antifungal ilacın etkinlik ve güvenilirliği dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Yoğun bir kemoterapi alan ve aynı anda verilen birçok ilacın istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığı hastalarda güvenilirlik oldukça önemlidir. Olası ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Üçüncü olarak, profilaktik bir rejimin etkinliği yeterli bir örneklem sayısı içeren prospektif ve randomize araştırmalarda incelenmelidir. Uygulanan istatistiksel yöntem doğru olmalıdır. Araştırmaya başlamadan önce amaç saptanmalı ve araştırma süresince değiştirilmemelidir. Karşılaştırılan hasta gruplarının alta yatan hastalık, immunosupresyonun derecesi ve süresi ve özellikle kolonizasyon durumu gibi temel karakteristikleri ve prognozu etkileyebilecek diğer faktörleri benzer olmalıdır.

Dördüncü olarak, mantarların profilaksi sırasında direnç geliştirme potansiyeli dikkatle araştırılmalıdır. Bu amaçla fungal sürveyans kültürleri düzenli alınmalı ve izole edilen mantarların gerek uygulanan profilaktik ajana gerekse diğer antifungal ilaçlara duyarlılığı belirlenmelidir.

Profilaksi rejimlerinin maliyeti çok büyük olabilir. Bu nedenle, profilaksi çalışmalarında maliyet-yarar analizi de bulunmalıdır. Son olarak, profilaksinin hastanın yaşam kalitesine, hastanede yatış süresine, yaşam oranı ve süresine etkileri de araştırılması gereken diğer faktörlerdir.

### **Kandidiasisin önlenmesi**

Topikal etkili antifungal ilaçlardan oral nistatin(2,6,7,38) ve amfoterisin B(8,10) profilaksi amacıyla tek başına ve antibakteriyel ajanlarla birlikte kullanılmıştır. Randomize araştırmalarda oral polienlerin hematojen kandidiasisin önlenmesinde yararı gösterilememiştir. Oral polienlerin gastrointestinal kanaldan *Candida* türlerini eradike edememesi, biyoyararlanımlarının düşük olması ve kötü tadı nedeniyle kompliansın azalması, bu başarısızlıkta rol oynayan başlıca etkenlerdir. Öte yandan, klotrimazol(20,40) ve oral mikonazolun(5) orofaringeal kandidiasisi azalttığı gösterilmekle birlikte, hematojen infeksiyonun önlenmesinde etkili olduklarına ilişkin bir veri yoktur.

Sistemik etkili azol grubu antifungal ilaçlardan ketokonazolun orofaringeal kandidiasisin yanı sıra(9,12), günde 400 mg dozunda özofajit ve hematojen infeksiyonu da önlediği(30) gösterilmiştir. Ancak ketokonazolun özellikle kemik iliği transplant alıcılarında(3) ve H2-bloker ve antiasid kullananlarda biyoyararlanımının güvenilirmez oluşu, bu ilacın kullanımını kısıtlamıştır.

Akut lösemili hastalarda yakın zamanlarda yapılan bir plasebo-kontrollü çalışmada ketokonazol ile fungal kolonizasyonun azaldığı gösterilmekle birlikte fungal infeksiyon insidansı ve mortalite üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır(21).

Flukonazolun klinik kullanımına girmesi, *Candida* infeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesinde yeni bir dönem açmıştır. Kemik iliği transplant alıcılarında yapılan iki büyük prospektif, randomize ve plasebo-kontrollü çalışmada günde 400 mg dozunda flukonazolun fungal kolonizasyonu, yüzeysel ve hematogen kandidiasisi ve mortaliteyi anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir(11,31). Benzer şekilde, akut lösemili hastalarda gerçekleştirilen geniş, randomize ve plasebo-kontrollü bir çalışmada flukonazolun mukozal kandidiasisi önlediği saptanmıştır(39). Bu çalışmada flukonazol ile hematogen kandidiasis insidansında (kontrol grubunda % 8, flukonazol grubunda % 4) bir azalma görülmekle birlikte aradaki fark, kontrol grubunda hematogen infeksiyon oranı düşük olduğu için anlamlı bulunmamıştır. Daha düşük dozlarda (50-200 mg/gün) flukonazolun oral polienlerle karşılaştırmalı çalışmalarında orofaringeal kandidiasisin önlenmesinde polienlerin benzer ya da daha üstün etkinlikte olduğu gözlemlenmiştir(18,24,28).

Bir diğer azol grubu sistemik etkili antifungal ilaç olan itraconazolde karşılaşılan en büyük sorun biyoyararlanımının güvenilir olmayışıdır. Plazma itraconazol düzeyleri 250 ng/ml'nin altında iken koruyucu bir etki saptanmamıştır(4). İtraconazol ile ilgili veriler, çoğunlukla küçük örneklem içeren ve randomize olmayan araştırma sonuçlarına dayanmaktadır(25,32,34).

Sonuç olarak, iyi planlanmış ve yürütülmüş klinik çalışmaların sonuçları, kandidiasisin önlenmesinde seçilecek ilacın flukonazol olduğunu göstermektedir. Ancak uzun süreli kullanımda direnç gelişme olasılığı ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Flukonazol profilaksisi, yüksek risk taşıyan hasta popülasyonunda yapılmalıdır(35). Bu grupta nötropeninin uzun sürmesi (>3 hafta) ve derin (<100/mm<sup>3</sup>) olması beklenen hastalar ve ağır mukozit gelişenler yer almaktadır. Kolonizasyon durumu ile hematogen kandidiasis gelişme riski arasındaki ilişki, bu gruptaki hastalarda sürveyans kültürleriyle izlemi ve birden fazla yerde yoğun kolonize olan altgrupta profilaksi yapılmasının daha uygun olacağını düşündürmektedir.

Hematogen kandidiasis esas olarak hastanın endojen florasından kaynaklanmakla birlikte, *Candida* türlerinin nozokomiyal bulaşması da tanımlanmıştır. Bu nedenle sağlık personelinin el yıkama pratiği, bu infeksiyonun önlenmesinde uygulanabilecek basit, ucuz, ama etkin bir yöntemdir.

### Aspergillozisin önlenmesi

Günümüzde elde bulunan *Aspergillus* türlerine etkili ilaçlar sadece amfoterisin B ve itraconazol olduğu için profilaksi çalışmaları bu iki ilaçtan biriyle yapılmıştır.

Aerosol amfoterisin B, *Aspergillus* türlerinin kolonize olduğu solunum yollarında yüksek ilaç konsantrasyonları elde edilmesini, buna karşın nefrotoksisite gibi sistemik yan etkilerin görülme olasılığının büyük ölçüde azalmasını sağladığından dolayı çekici bir seçenektir. Ancak verilerin çoğu randomize olmayan çalışmalardan elde edilmiştir(13,19). Tarihsel kontrollerle yapılan karşılaştırmaların yorumlanması, çevresel faktörlerin kontrol edilememesi nedeniyle oldukça güçtür. Bu konuda yeterli veriler sağlanana dek aerosol şeklinde amfoterisin B deneysel düzeyde ele alınmalıdır. Öte yandan, klinik çalışmalarda intravenöz amfoterisin B uygulaması ile elde edilen korumanın derecesi, optimal doz ve uygulama aralığı, böyle bir yaklaşımdan en çok yararlanacak hedef hasta popülasyonu gibi önemli sorular henüz yanıtlanmamıştır(22,26,27). İntravenöz amfoterisin B'nin yan etkileri de çekinceler oluşturmaktadır. Yeni geliştirilen amfoterisin B'nin lipid formülasyonları ile profilaksi alanlarında klinik deneyim çok kısıtlıdır(33).

İtrakonazol ile aspergillozisin önlenmesi, absorpsiyonun özellikle kemik iliği transplant alıcılarında güvenilir oluşu nedeniyle ilgi uyandırmamıştır. Yakın zamanlarda yayınlanan prospektif, plasebo-kontrollü tek çalışmada akut lösemili hastalarda invaziv aspergillozisin insidansında bir azalma saptanmamıştır(36).

Günümüzde HEPA (high-efficacy particulate air) filtrelerinin kullanımı, aspergillozise karşı kanıtlanmış tek etkili stratejidir, ancak bu yaklaşımın maliyeti çok yüksektir. İnşaat alanlarından hasta odalarına hava akımının önlenmesi, derin nötropenik hastaların odasında bitki bulundurulmaması gibi basit önlemler her merkezde uygulanabilecek ve yarar sağlayabilecek yaklaşımlardır.

Antifungal profilakside bir diğer strateji, konakçının immun yanıtının artırılmasıdır. Bu amaçla koloni-stimüle edici faktörlerle nötropeni süresinin kısaltılması birçok merkezde yaygın bir şekilde uygulanmakla birlikte bu pratiğin fungal infeksiyon riskini azaltıp azaltmadığı henüz kesin olarak gösterilmemiştir. Öte yandan, yüksek risk gruplarında nötrofil lökosit transfüzyonları ise henüz deneme aşamasındadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aisner J, Murillo J, Schimpff SC, Steere AC: Invasive aspergillozisin akut lösemide: Correlation with nose cultures and antibiotic use, *Ann Intern Med* 90:4 (1979).
- 2- Barret AP: Evaluation of nystatin in prevention and elimination of oropharyngeal Candida in immunosuppressed patients, *Oral Surg* 58:148 (1984).
- 3- Benhamou E, Hartmann O, Nogues C, Maraninchi D, Valteau D, Lemerle J: Does ketoconazole prevent fungal infection in children treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation? Results of a randomized placebo-controlled trial, *Bone Marrow Transplant* 7:127 (1991).
- 4- Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuyneck H, Verbist L, De Beule K: Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: Correlation with plasma levels, *Mycoses* 32(Suppl 1):103 (1989).
- 5- Brincker H: Prophylactic treatment with miconazole in patients highly predisposed to fungal infection, *Acta Med Scand* 204:123 (1978).
- 6- Buchanan AG, Riben PD, Rayner EN, Parker SE, Ronald AR, Louie TJ: Nystatin prophylaxis of fungal colonization and infection in granulocytopenic patients: Correlation of colonization and clinical outcome, *Clin Invest Med* 8:139 (1985).
- 7- DeGregorio MW, Lee WMF, Ries CA: Candida infections in patients with acute leukemia: Ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis, *Cancer* 50:2780 (1982).
- 8- Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Sixma JJ, Verhoef J: Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukemia, *Ann Intern Med* 95:555 (1981).
- 9- Estey E, Maksymiuk A, Smith T, Fainstein V, Keating M, McCredie KB, Freireich EJ, Bodey GP: Infection prophylaxis in acute leukemia. Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketoconazole and a combination of the two, *Arch Intern Med* 144:1562 (1984).
- 10- Ezdinli EZ, O'Sullivan DD, Wasser LP, Kim U, Stutzman L: Oral amphotericin B for candidiasis in patients with hematologic neoplasms, *JAMA* 242:258 (1979).
- 11- Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox P, Kaizer H, Shaddock RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ, Powderly WG, Silber JL, Horowitz H, Lichtin A, Wolff SN, Mangan KF, Silver SM, Weisdorf D, Ho WG, Gilbert G, Buell D: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation, *N Engl J Med* 326:845 (1992).
- 12- Hansen RM, Reinerio N, Sohnle PG, Abrams RA, Ritch PS, Libnoch JA, Anderson T: Ketoconazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer. A prospective, randomized, controlled, double-blind study, *Arch Intern Med* 147:710 (1987).

- 13- Jeffery GM, Beard MEJ, Ikram RB, Chua J, Allen JR, Heaton DC, Hart DNJ, Schousboe MI: Intranasal amphotericin B reduces the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients, *Am J Med* 90:685 (1991).
- 14- Krause W, Matheis H, Wulf K: Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*, *Lancet* 1:598 (1969).
- 15- Maksymiuk AW, Thongprasert S, Luna M, Hopfer R, Fainstein V, Bodey GP: Systemic candidiasis in cancer patients, *Am J Med* 77(Suppl 4D):20 (1984).
- 16- Martino P, Girmenia C, Micozzi A, DeBernardis F, Boccanera M, Cassone A: Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:797 (1994).
- 17- Martino P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A, Santilli S, Burgio VL, Mandelli F: *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study, *Cancer* 64:2030 (1989).
- 18- Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio D, Ricci P, Carotenuto M, Liso V, Nosari AM, Barbui T, Fasola G, Mandelli F, The GIMEMA Infection Program: Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: Fluconazole compared with oral amphotericin B, *Ann Intern Med* 120:913 (1994).
- 19- Meunier-Carpentier F, Snoeck R, Gerain J, Muller C, Klustersky J: Amphotericin B nasal spray as prophylaxis against aspergillosis in patients with neutropenia, *N Engl J med* 311:1056 (1984).
- 20- Owens NJ, Nightingale CH, Schweizer RT, Schauer PK, Dekker PT, Quintiliani R: Prophylaxis of oral candidiasis with clotrimazole troches, *Arch Intern Med* 144:290 (1984).
- 21- Palmblad J, Lonnqvist B, Carlsson B, Grimfors G, Jarnmark M, Lerner R, Ljungman P, Nystrom-Rosander C, Petrini B, Oberg G: Oral ketoconazole prophylaxis for *Candida* infections during induction therapy for acute leukemia in adults: More bacteremias, *J Intern Med* 231:363 (1992).
- 22- Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, Crawford DD, Rosner GL, Wright KA, Peters WP: Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients, *J Infect Dis* 165:891 (1992).
- 23- Pfaller M, Cabezedo I, Koontz F, Bale M, Gingrich R: Predictive value of surveillance cultures for systemic infection due to *Candida* species, *Eur J Clin Microbiol* 6:628 (1987).
- 24- Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, Brammer KW, Ehninger G: Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia, *J Antimicrob Chemother* 31:973 (1993).
- 25- Prentice AG, Bradford GR: Prophylaxis of fungal infections with itraconazole during remission induction therapy, *Mycoses* 32(Suppl 1):96 (1989).
- 26- Riley DK, Pavie AT, Beatty PG, Petersen FB, Spruance JL, Stokes R, Evans TG: The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients, *Am J Med* 97:509 (1994).
- 27- Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, Ash RC: Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation, *Am J Med* 91:484 (1991).
- 28- Rozenberg-Arska M, Dekker AW, Branger J, Verhoef J: A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia, *J Antimicrob Chemother* 27:369 (1991).
- 29- Sandford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P, Saral R: The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections, *J Infect Dis* 142:503 (1980).
- 30- Shepp DH, Klosterman A, Siegel MS, Meyers JD: Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment, *J Infect Dis* 152:1257 (1985).
- 31- Slavin M, Bowden R, Osborne B, Adams R, Levenstein M, Feldman A, Meyers J: Fluconazole prophylaxis in marrow transplant recipients: A randomized placebo-controlled, double-blind study, (Abstract No. 623), *32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Anaheim (1992).
- 32- Thunnissen PLM, Hendriks WDH: Safety and efficacy of itraconazole in prevention of fungal infections in neutropenic patients, *Neth J Med* 39:84 (1991).

- 33- Tollemar J, Ringden O, Andersson S, Sundberg B, Ljungman P, Sparrelid E, Tyden G: Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: A randomized trial in bone marrow transplant recipients, *Transplant Proc* 25:1495 (1993).
- 34- Troy KM, Cuttner J: Itraconazole prevents invasive fungal disease in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy (özet), *Blood* 82:549a (1993).
- 35- Uzun Ö, Anaissie EJ: Antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies: a reappraisal, *Blood* 86:2063 (1995).
- 36- Vreugdenhil G, Van Dijke BJ, Donnelly P, Novakova IR, Raemaekers JMM, Hoogkamp-Korstanje MAA, Koster M, De Pauw BE: Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double-blind, placebo controlled study, *Leuk Lymphoma* 11:353 (1994).
- 37- Walsh TJ, Merz WG: Pathologic features in the human alimentary tract associated with the invasiveness of *Candida tropicalis*, *Am J Clin Pathol* 85:498 (1986).
- 38- Williams C, Whitehouse JMA, Lister TA, Wrigley PFM: Oral anticandidal prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for acute leukemia, *Med Pediatr Oncol* 3:275 (1977).
- 39- Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Godman JL, Silber JL, Horowitz H, Shadduck RK, Rosenfeld CS, Ho WG, Islam MZ, Buell DN: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial, *Ann Intern Med* 118:495 (1993).
- 40- Yeo E, Alvarado T, Fainstein V, Bodey GP: Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with clotrimazole, *J Clin Oncol* 3:1668 (1985).