

YENİ ANTİFUNGALLER

Rejin KEBUDİ

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL
rejinkebudi@hotmail.com

ÖZET

Fungal infeksiyonlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir sorundur. Yıllarca konvansiyonel amfoterisin-B deoksikolat (Am B-d) hem maya hem küf mantarlarına etkili olduğu için antifungal tedavide ilk seçenek olmuştur. Am B-d'in toksik etkileri ve dirençli olgularda terapötik etkinin arttırılması amacıyla amfoterisin-B lipid formülasyonları geliştirilmiştir. Azollerden flukonazol, birçok Candida türlerine, bazı başka mantarlara etkilidir ve yıllarca tedavide ve profilakside kullanılmıştır. Son yıllarda antifungal ilaç gelişmesindeki hızlı adımlar atılmış, yeni azoller ve ekinokandinler kullanıma girmiştir. Bunlardan vorikonazol ve kaspofungin ülkemizde ruhsatlanmıştır. Yeni antifungallerle (ravukonazol, posakonazol, mikafungin ve anidulafungin) çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: antifungaller, ateşli nötropeni, ekinokandinler, kaspofungin, vorikonazol

SUMMARY

New Antifungal Agents

Fungal infections are a major problem in the immunocompromised host. Conventional amphotericin-B (Am B-d) deoxycholate has been the first choice for a long time due to its wide spectrum. Amphotericin-B lipid formulations have been developed. The side effects of Am B-d and the need to increase the therapeutic effect in resistant cases have led to the development of amphotericin-B lipid formulations. Fluconazole, one of the azoles, are effective in many Candida species and some other fungi; and has been used for treatment and prophylaxis. Recently, there has been great improvement in antifungal drug development and new azoles and echinocandins have been introduced. Among these voriconazole and caspofungin have been approved for use in our country. Studies with new antifungal agents (ravuconazole, posaconazole, micafungin and anidulafungin) are continuing.

Keywords: antifungal agents, caspofungin, echinocandins, febrile neutropenia, voriconazol

Fungal infeksiyonlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir sorundur.

Kanser veya diğer nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanmış nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen, dört-yedi gün sonra ateşin devam ettiği durumlarda empirik antifungal tedavi başlanır. Empirik tedavi hem mayaları, hem de küfleri kapsamalıdır. Son yıllarda tanı yöntemlerinde gelişmelere paralel olarak preemtif fungal tedavi gündeme gelmiştir. Klinik veya mikrobiyolojik kanıtlanmış fungal infeksiyonda da etkene yönelik spesifik tedavi yapılır.

Sistemik antifungal tedavi, birçok yönden antibakteriyel tedaviden farklılık gösterir. Teda-

vi alanında kullanılacak antifungal ilaç sayısı çok sınırlıdır. Son yıllarda antifungal tedavi alanındaki gelişmeler yeni antifungal ajanları gündeme getirmiştir.

Yıllarca konvansiyonel amfoterisin-B deoksikolat (Am B-d) hem maya hem küf mantarlarına etkili olduğu için antifungal tedavide ilk seçenek olmuştur⁽⁸⁾. İnfüzyona bağlı ateş, hipotansiyon, taşikardi, üşüme, titreme, nefrotoksite, hipokalemi gibi yan etkileri ve sistemik infeksiyonlarda çok yüksek dozlara çıkılmaması nedeniyle belli durumlarda amfoterisin-B'nin lipid formülasyonları gündeme gelmiştir⁽⁷⁾.

Amfoterisin-B lipid formülasyonlarının geliştirilmesinde temel amaçlar, toksisitenin azaltılması ve terapötik etkinliğin arttırılması

olmuştur.

Geliştirilen üç adet amfoterisin-B lipid formülasyonlarının kullanımı onaylanmıştır: Lipozomal amfoterisin-B (AmBisome; Vestar), amfoterisin-B lipid kompleksi (ABLC) (Abelcet; Enzo) ve amfoterisin-B kolloidal dispersiyon (ABCD) (Amphotec ABD'de, Amphocil her yerde). Lipid taşıyıcı formlarının, deoksikolat preparatlarından daha fazla dozda kullanımı gerekir. Üç lipid taşıyıcılı amfoterisin-B formu farklı farmakolojik özelliklere ve tedavi-yan etki oranlarına sahiptir. Amfoterisin-B deoksikolat için alışılmış IV doz 0.6-1.0 mg/kg/gündür. Lipid taşıyıcılı ajanlar şu dozlarda verilmek üzere ruhsatlanmıştır: ABLC, 5 mg/kg/gün; ABCD, 3-6 mg/kg/gün ve lipozomal amfoterisin-B 3-5 mg/kg/gün^(5,7,8,10,20,22,30,31,34).

Azollerden flukonazol, *Candida krusei* ve bazı *Candida glabrata* suşları dışındaki *Candida* türlerine, *Cryptococcus neoformans* ve bazı başka mantarlara etkilidir ve yıllarca tedavide ve profilakside kullanılmıştır⁽²⁶⁾.

Son yıllarda antifungal ilaç gelişmesinde hızlı adımlar atılmış, yeni azoller ve ekinokandinler kullanıma girmiştir^(2,26). Bunlardan vorikonazol ve kaspofungin ülkemizde ruhsatlanmıştır. Antifungal yeni azollerle (ravukonazol, posakonazol, mikafungin ve anidulafungin) çalışmalar devam etmektedir. Bu yazıda yeni azoller ve ekinokandinler üzerinde durulacaktır.

YENİ AZOLLER

Vorikonazol

Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş sentetik bir triazoldür. Sitokrom P450 sistemini kullanarak ergosterol sentezini inhibe eder. Yapısal değişiklikler sonucunda hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici aktivitesi artmış ve spektrumu genişlemiştir^(2,26). Vorikonazol, *C.krusei* ve *C.glabrata* dahil *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *C.neoformans*, dimorfik mantarlar, *Fusarium* türleri ve diğer hiyalohifomisetlere etkili, buna karşılık *Zygomycetes*'e etkisizdir. Hem oral hem de parenteral formülasyonu (Vfend 50 mg tablet ve 200 mg tablet formlarının yanı sıra IV formülasyonu) vardır. Oral bi-

yoyarlanımı doza bağlı olarak % 90'a ulaşır. Plazma proteinlerine yaklaşık olarak % 58 oranında bağlanır; % 2'den azı, değişmeden idrarla atılır. Hepatik klirens sitokrom p450 sistemini kullanarak olur. Hayvan modellerinde serebrospinal sıvıya ve santral sinir sistemine geçişi iyidir. Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda standart dozun % 50'si kullanılmalıdır. Ağır hepatik yetmezlikte kullanımıyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. İki-oniki yaş arasındaki çocuklarda her 12 saatte 4 mg/kg dozunda kullanılmalıdır, ancak yeni farmakokinetik çalışmalara göre çocuklarda her 12 saatte bir 7 mg/kg doz daha etkilidir.

Endikasyonlar

Vorikonazol ile **akut invaziv pulmoner aspergillozis** tedavisinde % 50 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir⁽⁴⁾. Vorikonazol invaziv aspergilloziste randomize karşılaştırmalı çalışmalarda amfoterisin-B ile karşılaştırılarak kullanılmıştır. Hastalarda vorikonazol (2x6 mg/kg birinci gün, 2x4 mg/kg ikinci gün, yedi gün IV kullanıldıktan sonra, 2 x 200 mg/gün oral) ya da amfoterisin-B deoksikolat (1-1.5 mg/kg/gün) kullanılmıştır. Oniki haftalık tedaviden sonra vorikonazol alan grupta % 53, amfoterisin-B alan grupta % 32 oranında başarı alınmıştır. Yaşam süresi vorikonazol grubunda % 71, amfoterisin-B grubunda % 58 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçları invaziv aspergillozis tedavisinde vorikonazolün amfoterisin-B deoksikolattan daha üstün olduğu şeklinde yorumlanmış, böylelikle akut invaziv pulmoner aspergillozis tedavisinde yeni standart haline gelmiştir⁽¹¹⁾. **Serebral aspergillozis** % 90'ı aşan oranda fatal seyreden bir enfeksiyondur. Son yıllarda vorikonazol ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir^(18,23). Kesin veya olası serebral aspergillozis nedeniyle vorikonazolla tedavi edilen 81 hastanın retrospektif sonuçları incelendiğinde % 35 tam veya kısmi yanıt elde edildiği, aspergillozise bağlı ölümlerin % 46 olduğu, buna karşılık serebral aspergillozisli hastaların % 31'inin yaşadığı görülmektedir⁽²⁵⁾.

Hepatosplenik kandidiyazis dahil yaygın kandida infeksiyonlarında vorikonazol ile çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir^(2,26).

Randomize, kontrollü bir çalışmada febril nötropenide empirik vorikonazolün etkinliği AmBisome ile karşılaştırılmıştır⁽³²⁾. Bu çalışmada beş kriterden oluşan bileşik bir sonuç değerlendirilmesi yapılmıştır. Vorikonazol, "noninferiorite" sonucunu karşılayamamıştır. FDA tarafından bu endikasyonda kullanımı kabul edilmemiştir. Tek tek yanıt kriterleri ele alındığında beş kriterin dördünde lipozomal AmB ile daha iyi sonuç alınmış, ancak aradaki farklılık anlamlı olmamıştır. Vorikonazol grubunda, tedavi altında fungal infeksiyon gelişmesi (breakthrough infeksiyonlar) lipozomal AmB'ye göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Vorikonazol alan hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksisite daha düşük; buna karşılık, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir⁽³²⁾.

İnvaziv fusariyozis ve skedosporiozis tedavisinde de "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır⁽²⁶⁾.

Özefageal kandidiyaziste vorikonazol (2 x 200mg/gün), flukonazol (200 mg tek doz) kadar etkili bulunmuştur⁽¹⁾.

İlaç etkileşimleri

Vorikonazolun birçok ilaçla etkileşimi bulunmaktadır. Rifampin, karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlarla kullanıldığında klirensi artarak, vorikonazol düzeyleri düşer. Rifampin ile kullanımı ABD'de kontrendike olup, Avrupa'da doz ayarlaması ile kullanılabilir. Vorikonazol sitokrom CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerini kullanır. Terfenadin, asetamizol, sisaprid, pirozolid ve kinidin klirensinde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda Q-T intervalinde uzama riski artar. Ergot alkaloidlerinin klirensi azalır, ergotizm riski artar. Siklosporin, takrolimus, warfarin, oral kumadin, oral lipid düşürücü statinler, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokerleri, sülfonilüre ve vinka alkaloidleri, vorikonazolla birlikte kullanıldıklarında dozları azaltılmalıdır. Fenitoin vorikonazol klirensi-

ni artırır, buna karşılık vorikonazol de fenitoin klirensini azaltır. Birlikte kullanıldıklarında vorikonazolün dozu yüksek tutulmalı, buna karşılık fenitoin dozu düşük tutulmalıdır. Vorikonazol omeprazol klirensini azaltır, bu nedenle birlikte kullanımda omeprazol dozu % 50 azaltılmalıdır^(2,15).

Yan etkiler

Yan etkileri genellikle diğer triazolere benzer. En önemli ve vorikonazole özel yan etki görmede bozulmadır. Hastaların % 30'unda uygulamadan 30 dakika sonra başlayan, yaklaşık 30 dakika sürebilen algılamada bozulma görülür. Bulanık görme, renk ayırt etmede bozulma ve fotofobi gözle ilgili diğer yan etkilerdir. Bu etki genellikle hafif olup, nadiren ilaç kesildikten sonra devam edebilir^(2,4,26).

Posakonazol

İkinci kuşak bir triazoldür, yapısal olarak itrakonazol analogu olup etki spektrumu vorikonazole benzer, ancak *Rhizopus* türlerine daha etkilidir. *Aspergillus*, *Bipolaris*, *P.boydii* ve *Zygomycetes* türlerine fungisidal etki gösterir, *Fusarium* türlerine etkinliği ise AmB'ye benzerdir. Maya ve dimorfik mantarlara etkinliği yüksek orandadır^(6,14,26).

Suda erirliği çok azdır. Yalnız oral formda (100 mg tablet veya 40 mg/mL süspansiyon) bulunur. **Orofarengeal kandidiyaziste** % 80'in üzerinde yanıt alınmıştır^(21,27). Açık karşılaştırmaz bir çalışmada günde dört kez 200 mg dozunda kullanıldığında birinci ayın sonunda **aspergillozisli** 15 hastanın sekizi, **kandidiyazisli** dört hastanın üçü, *Fusarium* infeksiyonu olan dört hastanın üçü bu tedaviye yanıt vermiştir⁽⁹⁾.

Posakonazolün intravenöz formülasyonu üzerinde çalışılmaktadır.

Ravukonazol

Posakonazol gibi ikinci kuşak bir triazoldür, etki spektrumu posakonazole benzer. *Zygomycetes* hariç mayalara ve birçok küf mantarına etkilidir. Sadece oral formülasyonu olup intravenöz formu geliştirilmektedir. Özefageal kandidiyazisli 76 hastada flukonazol ile % 78, ravukonazol ile % 86 başarı elde edilmiştir; yan

etkiler her iki tedavi kolunda da benzerdir⁽³⁾.

EKİNOKANDİNLER

Ekinokandinler, fungal hücre membranında protein yapısında bir makromolekül olan ve hücre duvarının yapısal bütünlüğünü sağlayan 1,3,-D glukon sentezini inhibe eder. Bunun sonucunda duvar bütünlüğü, hücre morfolojisi bozulur ve hücrenin ölümü ile sonuçlanır^(2,24,26).

Kaspofungin, ruhsatlanan ekinokandin antifungal ajanların ilkidir. Bu sınıftaki tüm ajanlarla birlikte, bu ajanın sadece parenteral preparatı (50 ve 70 mg IV formülasyonları) mevcuttur ve spektrumu çoğunlukla *Candida* ve *Aspergillus* türleri ile sınırlandırılmıştır. Özellikle ampirik tedavi olarak kullanımı ile ilgili, bu sınıftaki ajanlar *C.neofomans* ya da *Aspergillus*'tan başka diğer filamentöz mantarlara karşı belirgin aktivite ortaya koyamamıştır^(2,24,26).

Fungisidal özellikte olan bu grup, esas olarak diğer antifungallere dirençli olan suşlar dahil olmak üzere kandidalara etkilidir. *Candida parapsilosis* ve *Candida guilliermondii*'ye etkinlikleri daha az olmakla beraber klinik önem taşımaz. *C.neofomans*'a etkili değildir. *Aspergillus*'lara etkin olmakla beraber, çoğalmakta olan hiflere etkisi sınırlıdır^(2,29).

Karaciğer ve böbrek doku düzeyleri serum düzeylerinden daha yüksektir. Buna karşılık kalp ve beyin düzeyleri ise daha düşüktür. Akciğer ve dalak düzeyleri ise serumla benzerlik gösterir. Serum proteinlerine % 97 oranında bağlanır. Klirens spontan parçalanma, hidroliz ya da N-asetilasyonla olur. Böbrek atılımı olmadığından, renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede hepatik yetmezlikte klirens azalır; bu nedenle günlük doz 35 mg olarak düşürülmelidir. İleri derecede karaciğer yetmezliğinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Yenidoğanda kullanımıyla ilgili bilgi de bulunmamaktadır^(2,28,29).

Endikasyonlar

Kandidiyazis: İnvaziv kandidiyazis ve özefageal kandidiyazisde kullanım lisansı bu-

lunmaktadır. Kaspofunginin orofarengeal ya da özefageal kandidiyaz tedavisinde kullanıldığında hem amfoterisin-B deoksikolat, hem de flukonazol kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda kandidemili hastalarda kaspofungin (70 mg dozu takiben 50 mg) ya da amfoterisin-B deoksikolat (0.6-1 mg/kg/gün) kullanılmıştır. On günlük IV tedaviyi takiben her iki grupta da flukonazol (200 mg/gün oral) tedavisine geçilmiştir. Tedavi başarısı iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmamakla beraber, kaspofunginde % 73, amfoterisin-B grubunda % 62 oranında başarı elde edilmiştir⁽²⁹⁾.

Kaspofungin, flukonazol dirençli özefageal kandidiyazlı hastaların % 72'sinde etkilidir. Tüm *Candida* türlerine karşı aktiftir, bununla beraber *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii* gibi bazı izolatların MİK değerleri oldukça yüksektir.

Polienlere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozisli hastalarda "kurtarıcı" (salvage) tedavide % 41 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir⁽¹⁷⁾. İnvaziv kandidiyazisi olan 239 hasta kaspofungin (ilk gün 70 mg, sonra 50 mg/gün) ve AmB-d (0.6-1 mg/kg/gün) tedavisine randomize edilmiş, tedavi sonunda başarı, kaspofungin kolunda % 73.4, AmB-d kolunda % 61.7 saptanmış, altı-sekiz hafta sonrasındaki izlemde relaps veya sağkalım oranlarında bir farklılık izlenmemiştir⁽¹⁹⁾. En az beş doz tedavi alan hasta alt grubu incelendiğinde başarı oranı kaspofungin kolunda daha yüksektir (% 80.7' ye karşılık % 64.9). İlaça bağlı yan etkiler kaspofungin alanlarda % 24 iken, bu oran AmB-d alanlarda % 54 olmuş, yan etkiler nedeniyle kaspofungin 3 (% 3), AmB-d 29 (% 23) hastada kesilmiştir.

Yüzonaltı merkezden 1123 hastanın dahil edildiği kaspofungin ile lipozomal AmB'nin (AmBisome) karşılaştırıldığı randomize, çift-kör ve çok merkezli bir çalışmada kaspofungin kolunda yanıt % 33.9, lipozomal AmB kolunda % 33.7 bulunmuştur⁽³³⁾. Kaspofunginin yan etkileri AmBisome®'dan daha düşük olarak raporlanmıştır (nefrotoksisite % 2.6'ya karşılık % 11.5, infüzyonla ilişkili yan etki % 35.1'e karşılık % 51.6, ilaçla ilişkili yan etki % 54.4'e karşılık % 69.3, her biri için p< 0.001). Lipozomal AmB alan has-

ta ların % 8'inde ilaca ba ğlı yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi gerekirken bu oran kaspofungin alan grupta % 5 (p= 0.037) olmuştur.

Aspergillozis: İnvaziv aspergilloz tedavisi-nde de ruhsatlandırılmıştır. Doz kandidiyazis tedavisiyle aynıdır. Nötropeni ve immünyet-mezlikte başarı şansı % 40 civarındadır⁽¹³⁾.

İlaç etkileşimleri

Hepatik sitokrom enzimlerini kullanmaz, bu nedenle ilaç etkileşimi çok azdır. Siklosporinle birlikte kullanımda kaspofungin düzeyi artar, bunun sonucunda karaciğer enzimleri artabilir. Bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanımı önerilmemelidir. Kaspofungin takrolimusla birlikte kullanıldığında takrolimus düzeyi % 20 oranında azalır, bu nedenle doz ayarlaması yapılmalıdır. Rifampinle birlikte kullanıldığında kaspofungin düzeyi yaklaşık % 30 azalır, bu nedenle birlikte kullanımda kaspofungin dozu 70 mg olarak ayarlanmalıdır⁽²⁴⁾.

Yan etkiler

Hepatotoksik ya da nefrotoksik değildir. Yan etkileri nadir ve minördür. Allerjik tipteki yan etkileri en sıkıdır⁽²⁴⁾.

Diğer ekinokandin antifungal ajanlar

Bu kategoride bulunan diğer iki ajanın (anidulafungin ve mikafungin) *Candida* türlerine karşı in-vitro aktiviteleri kaspofungine oldukça benzerlik gösterir. Anidulafungin oral ve intravenöz olarak kullanılabilir. Özofageal kandidiyaziste HIV pozitif hastalarda % 80 yanıt elde edilmiştir. Ciddi yan etki bu çalışmada bildirilmemiştir. Mikafunginin intravenöz formu vardır. KİT ve PKHN alıcılarında profilaktik uygulamada etkili ve tolere edilebilir bulunmuştur⁽¹²⁾. İnvaziv aspergillozis ve kandidiazis hastalarını içeren bir çalışmada % 59 başarı sağlanmıştır⁽¹⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Ally R, Schurmann D, Kreisel W et al: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients, Clin

- Infect Dis 2001;33(9):1447-54.
2. Arikan S, Rex JH: New agents for the treatment of systemic fungal infections - current status, Expert Opin Emerging Drugs 2002;7(1):3-32.
3. Beale M, Quiroz-Telles F, Banhegyi D, Li N, Pierce PF: Randomized, double-blind study of the safety and antifungal activity of ravuconazole relative to fluconazole in esophageal candidiasis, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. 1-1621, Chicago (2001).
4. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillozis, Clin Infect Dis 2002;34(5):563-71.
5. Ellis M, Spence D, de Pauw B et al: An EORTC international multicenter trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillozis, Clin Infect Dis 1998;27(6):1406-12.
6. Ernst EJ: Investigational antifungal agents, Pharmacotherapy 2001;21(8 Pt 2):S165-74.
7. Franklin JM, Mehta J, Root T: The use of amphotericin B lipid complex, J Antimicrob Chemother 1997;39(2):288-90.
8. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience, Rev Infect Dis 1990;12(3):308-29.
9. Hachem RY, Raad II, Afif CM et al: An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections (IFI) refractory (R) to or intolerant (I) to standard therapy (ST), 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. 1109, Toronto (2000).
10. Heinemann V, Kahny B, Debus A, Wachholz K, Jehn U: Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B versus other lipid-based formulations, Bone Marrow Transplant 1994;14(Suppl 5):8-9.
11. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillozis, N Engl J Med 2002;347(6):408-15.
12. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chaq N: Maximum tolerated dose and pharmacokinetics of FK463 in combination with fluconazole for the prophylaxis of fungal infections in adult bone marrow or peripheral stem cell transplant patients, 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no.1648, San Francisco (1999).
13. Hiemenz J, Road I, Boorgaerts M et al: Efficacy of caspofungin as salvage therapy in invasive aspergillozis compared to therapy in historical cohort, Presented at Focus on Fungal Infections 11, Abstract no 22, Washington (2001).
14. Hoffman HL, Ernst EJ, Klepser ME: Novel triazole antifungal agents, Expert Opin Invest Drugs 2000;9(3):593-605.
15. Kilby JM, Dismukes WE: Antifungal drugs, "Gorbach SL, Banlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases,

- 2nd ed." kitabında s.350-8, WB Saunders Comp, Philadelphia (1998).
16. Kontonyiasis DP, Buell D, Frisbee-Hume S, Reddy BT, Rolston KVI: Initial experience with FK463 for the treatment of candidemia in cancer patients, 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. J-1629, Chicago (2001).
 17. Maertens J, Raad I, Sable CA et al: Multicenter noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations or azoles, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. 1103, Toronto (2000).
 18. Marbello L, Nosari A, Carrafiello G et al: Successful treatment with voriconazole of cerebral aspergillosis in a hematologic patient, *Hematologica* 2003;88(3)ECR05.
 19. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
 20. Ng TT, Denning DW: Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom compassionate use data, *Arch Intern Med* 1995;155(10):1093-8.
 21. Nieto L, Northland R, Pittisuttitithum P et al: Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. 1108, Toronto (2000).
 22. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R et al: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients, *Br J Haematol* 1997;98(3):711-8.
 23. Schwartz S, Milatovic D, Thiel E: Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukemia, *Br J Haematol* 1997;97(3):663-5.
 24. Stone EA, Fung, HB, Kirschenbaum HL: Caspofungin: An echinocandin antifungal agent, *Clin Ther* 2002;24(3):351-77.
 25. Troke PE, Schwartz S, Ruhnke M et al: Voriconazole therapy in 86 patients with CNS aspergillosis: A retrospective analysis, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. M-1755, Chicago (2003).
 26. Uzun Ö: Sistemik etkili antifungal ilaçlar: Eskiler, eskiden yeniler, yeniler, "Akova M, Akan H (eds): Febril Nötropenide Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi" kitabında s.33-56, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2004).
 27. Vazquez JA, Northland R, Miller S, Dickinson G, Wright G: Posaconazole compared to fluconazole for oral candidiasis, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no.1107, Toronto (2000).
 28. Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, Berman RS, Dinubile MJ, Sable CA: A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for treatment of candidal esophagitis, *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1529-35.
 29. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL et al: Pharmacokinetics of caspofungin in pediatric patients, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. M-896, San Diego (2002).
 30. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia, *N Engl J Med* 1999;340(10):764-71.
 31. Walsh TJ, Hiemetiz JW, Seibel NL et al: Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases, *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1383-96.
 32. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, *N Engl J Med* 2002;346(4):225-34.
 33. Walsh TJ, Sable C, DePauw B et al: A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. M-1761, Chicago (2003).
 34. Wingard JR, White MH, Anaissie E et al: A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia, *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1155-63.