

Şiddetli “Graft Versus Host” Hastalığında Profilaksi Amaçlı Posakonazol ya da Flukonazol

Andrew J. Ullmann, Jeffrey H. Lipton, David H. Vesole, Pranatharhi Chandrasekar, Amelia Langston, Stefano R. Tarantolo, Hildegard Greinix, Wellington Morais de Azevedo, Vijay Reddy, Navdeep Boparai, MS, Lisa Pedicone, Hernando Patino, Simon Durrant

Department of Internal Medicine, University of Johannes Gutenberg, Mainz, Almanya

Temel Bilgi

İnvaziv fungal infeksiyonlar, allojen hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Yöntemler

Uluslar arası, randomize, çift-kör bir çalışmada, konağa karşı Graft Versus-Host hastalığı (GVHH) olan ve immünsüpresif tedavi gören hastalarda, invaziv fungal infeksiyonlara karşı profilaksi için, oral posakonazol ile oral flukonazolü karşılaştırdık. Primer sonlanım noktası, randomizasyondan çalışmanın sabit tedavi periyodunun 112. gününe kadar ortaya çıkan kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonların insidansıydı.

Bulgular

Toplam 600 hastanın, 301’i posakonazole ve 299’u flukonazole yerleştirildi. Yüz on iki günlük sabit tedavi döneminin sonunda, posakonazolün tüm invaziv fungal infeksiyonların önlenmesinde flukonazol ölçüsünde etkili olduğu bulundu [insidans, sırasıyla %5.3 ve %9.0; odds ratio, 0.56; %95 güven aralığı (GA), 0.30 ile 1.07; p= 0.07] ve kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv aspergillozun önlenmesinde flukonazolden üstündü (%2.3’e karşı %7.0; odds ratio, 0.31; %95 GA, 0.13 ile 0.75; p= 0.006). Hastaların çalışma ilaçlarını aldıkları dönemde (ilaca maruziyet periyodu), posakonazol grubunda özellikle invaziv aspergilloz (%1.0’a karşı %5.9, p= 0.001) olmak üzere, araya giren (breakthrough) invaziv fungal infeksiyonların sayısı, flukonazol grubuna kıyasla daha azdı (%2.4’e karşı %7.6, p= 0.004). Genel mortalite iki grupta benzerdi, ama invaziv fungal infeksiyonlardan dolayı ölümlerin sayısı posakonazol grubunda daha düşüktü (flukonazol grubundaki %4’e kıyasla %1; p= 0.046). Tedaviye bağlı advers olayların insidansı iki grupta benzer nitelikteydi (posakonazol grubunda %36 ve flukonazol grubunda %38) ve tedaviye bağlı ciddi advers olayların oranları sırasıyla %13 ve %10 oldu.

Sonuçlar

Posakonazol, GVHH'li hastalar arasında fungal infeksiyonlara karşı profilaksi için flukonazol ile benzer nitelikteydi. İnvaziv aspergillozun önlenmesinde ve fungal infeksiyonlara bağlı ölüm oranlarının azaltılmasında flukonazolden üstündü.

İnvaziv fungal infeksiyonlar, HKHN alıcıları arasında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Bu hastalarda, uzamış nötropeni, greft başarısızlığı, immünsüpresyon ve konağa karşı GVHH gibi transplantasyondan kaynaklanan komplikasyonlar ile ilişkili faktörler, invaziv fungal infeksiyon riskini artırmaktadır.

Randomize, kontrollü araştırmalarda, HKHN'den sonra, başlıca *Candida* türlerinin neden oldukları fungal infeksiyonların önlenmesinde, flukonazolün plaseboya karşı üstün olduğu gösterilmiştir. Flukonazol profilaksisi hem fungal infeksiyonlara bağlı hem de genel mortaliteyi azaltır ve HKHN alıcılarında post-transplantasyon döneminin ilk 100 gününden sonra, antifungal profilaksisi için bir bakım standardı olmuştur.

HKHN alıcıları arasında *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonların insidansı %3 ile %14 aralığında değişmekte ve bu infeksiyonlar, hematopoitik iyileşmeden sonra GVHD ve immünsüpresif tedaviyle bağıntılı olarak doruk yapmaktadır. Günümüze değin, bu risk dönemi sırasında küf infeksiyonlarının önlenmesine yönelik hiçbir profilaktik strateji, randomize, kontrollü araştırmalarda valide edilmemiştir. Bu türlü hastalar için kabul edilmiş profilaktik önlemlerin bulunmayışı, bu popülasyon için geniş spektrumlu, iyi tolere edilen antifungal profilaksisi seçeneklerine duyulan ihtiyacın altını çizmektedir.

Posakonazol, geniş bir spektrumda yer alan funguslara karşı in vitro aktivite ve *Aspergillus* türleri, *Candida* türleri, *Zygomycetes*, ve *Fusarium* türleri dahil çeşitli fungal patojenlere karşı klinik aktivite gösteren, genişletilmiş spektrumlu bir triazolüdür. Bu geniş antifungal aktivite spektrumu temelinde, immünsüpresif tedavi almakta olan GVHD'li allojen HKHN alıcılarında invaziv fungal infeksiyonlardan korunmada, posakonazol ile flukonazolü etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite yönleriyle karşılaştırdık.

Yöntemler

Çalışma tasarımı

Bu çalışma, allojen HKHN'den sonra yüksek riskli GVHD'li hastalarda, invaziv fungal infeksiyonlara karşı profilaksi amaçlı posakonazol ile flukonazolün karşılaştırıldığı faz 3, randomize, çok-merkezli, çift-kör ve çift-plasebolu, paralel-gruplu, çok-uluslu bir araştırmaydı. Araştırma Mart 1999 ile Şubat 2003 tarihleri arasında

yürütüldü. Çalışma protokolü ve bilgilendirilmiş olur formu, her çalışma merkezinde bağımsız bir etik komite ya da kurumsal inceleme kurulu tarafından incelenerek onaylandı. Çalışmayla ilişkili herhangi bir aktivite başlatılmadan önce bütün katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı olur alındı. Transplant alıcılarındaki fırsatçı enfeksiyonlar konusunda uzman sekiz doktordan oluşan bir bağımsız veri inceleme komitesi, bütün kuşku lanılmış ve belgelendirilmiş fungal enfeksiyonları körlemeli yöntemle inceledi ve bu enfeksiyonları uzlaş kriterleri doğrultusunda klasifiye etti.

Çalışma, kısmen akademik yazarlar ve kısmen destekleyicinin çalışanlarından oluşan bir klinik ekip tarafından tasarlandı. Destekleyici adına çalışanlar dışındaki bütün yazarlar, klinik verileri topladılar. Destekleyici verilerin analizinden sorumluydu. Tüm yazarlar makale taslağının kaleme alınmasında katkıda bulundular. Bütün yazarlar aynı zamanda primer verilere ve bunların analizine tam bir erişim hakkına sahiptirler ve hepsi de, bildirilen verilerin tam ve doğru olduğunu garanti ederek onaylamaktadırlar.

Hastalar

Allojen HKHN geçirmiş, vücut ağırlığı 34 kg'dan (75 lb) fazla olan, 13 yaş ve üzerindeki erkek ve kadın hastalar, şu özellikleri karşılıyorlar ise çalışmaya katılım için elverişli sayıldılar; eğer derece II ile IV akut GVHD veya kronik yaygın GVHD bulunuyorsa ya da eğer ya yüksek doz kortikosteroidler (akut GVHD'li hastalar için günde kilogram başına ≥ 1 mg ya da kronik GVHD'li hastalar için gün aşırı kilogram başına ≥ 0.8 mg) ve antitimosit globülinden oluşan, ya da iki veya daha çok immünsüpresif ajan veya tedavi tipi kombinasyonu la yoğun bir immünsüpresif tedavi görmekte iseler, hastalar eğer, başlangıç döneminde kanıtlanmış ya da muhtemel bir küf enfeksiyonu öyküsü, ya da kuşku lu bir invaziv fungal enfeksiyonları varsa, yükselmiş alanin aminotransferaz ya da aspartat aminotransferaz düzeyleri veya her ikisinde birden yükselme ile belirlenen (normal aralık üst sınırının 10 katından yüksek) klinik olarak anlamlı derecede hepatik disfonksiyon, ya da renal disfonksiyonları varsa çalışma dışında tutuldular. Hastalar aynı zamanda, eğer azoller ile etkileştiği bilinen ilaçlara gereksinim duyuyorlar ise de çalışmaya alınmadılar. Çalışmaya alınma ve alınmama kriterlerinin ayrıntılı bir açıklaması için, Bütünleyici Ek'e bakınız (www.nejm.org adresinde bu makalenin tam metni ile birlikte bulunmaktadır).

Katmanlaştırma ve randomizasyon

Hastalar başlangıç dönemindeki GVHD statüsü doğrultusunda katmanlara ayrıldı ve çalışmanın beklenen 112 günlük sabit tedavi periyodu süresince, günde üç kez 200 mg dozunda posakonazol oral suspansiyon (Noxafil, Schering-Plough) artı günde bir kez plasebo kapsül, ya da oral yoldan günde bir kez 400 mg enkapsüle tablet dozunda flukonazol kapsül (Diflucan, Pfizer) artı günde üç kez plasebo oral suspansiyon almak üzere, randomize yöntemle yerleştirildi. Randomizasyondan sonra, has-

calar, 112 güne kadar veya protokolde belirlenmiş bir sonlanım noktasına (araya giren bir invaziv fungal infeksiyon, çalışma ilacının bırakılmasını gerektiren bir advers olay ya da ölüm) ulaşıncaya kadar tedavi edildi. Ölüm dışındaki nedenler yüzünden tedaviye son veren hastalar, 112 günün tamamı boyunca izlendi. Çalışma ilacının ilk dozundan, son dozun alınmasından yedi gün sonrasına kadar olan dönem, ilaca maruziyet periyodu olarak tanımlandı. Hastalar ya da doktorlar çalışma ilacına en fazla ardışık beş gün süreyle ara verebilmekteydi.

Etkinlik sonlanım noktaları

Primer etkinlik sonlanım noktası, tedavi yönelimli popülasyonda (bilgilendirilmiş olurlarını vermiş ve randomize edilmiş hastalar), randomizasyondan 112. güne kadar olan dönem sırasında (tedavi periyodu) ortaya çıkan ve veri inceleme komitesi tarafından körlemeli yöntemle kararlaştırılan, kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonların insidansıydı. Primer sonlanım noktası kapsamında, profilaksi başarısızlığı, sabit tedavi periyodu sırasında invaziv bir fungal infeksiyon gelişmesi olarak tanımlandı.

Diğer sonlanım noktaları, veri inceleme komitesi tarafından karar verilen olguları temel alıyordu ve şunları kapsıyordu; tedavi yönelimli popülasyonda tedavi periyodu sırasında ortaya çıkan kanıtlanmış ya da muhtemel aspergilloz insidansı, ilaca maruziyet periyodu sırasında araya giren (breakthrough) kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon insidansı, invaziv fungal infeksiyon ortaya çıkışına kadar geçen zaman, tedavi yönelimli popülasyonda genel mortalite ve tedavi yönelimli popülasyonda fungal infeksiyona bağlanabilen mortalite. Çalışma sırasında herhangi bir zamanda gerçekleşen ölümler mortalite analizi içine alındı. Ölüm nedeni araştırmacılar tarafından değerlendirildi ve araya giren hastalıklar, ilaç-ilişkili advers olaylar, GVHD progresyonu, invaziv bir fungal infeksiyonun komplikasyonları, ya da kategorize edilemeyen diğer nedenlere bağlandı. Eğer bir hasta atandığı çalışma ilacını almaya devam edemeyecek durumdaysa veya muhtemel ya da kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonu varsa, çalışma ilacıyla tedaviye son verildi ve hasta antifungal tedaviye ilişkin lokal bakım standardı doğrultusunda tedavi edildi.

Hastaların duyarlılık gösterebilecekleri fungal izolatlar ve kolonizasyon testleri için laboratuvar değerlendirmeleri, iki haftada bir, belirlenmiş bir laboratuvar yapıldı. Serumda *Aspergillus* galaktomannan antijeni saptamaya yönelik immün tayin yöntemleri (Platelia *Aspergillus* EIA, Bio-Rad Laboratories), merkezi bir laboratuvarında uygulandı. Başlangıç dönemindeki fungal kolonizasyon ve tedavi sonundaki kolonizasyon karşılaştırıldı. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'un dört katından yüksek bir artış, duyarlılıkta klinik olarak anlamlı derecede bir değişim olarak kabul edildi. Posakonazol plazma konsantrasyonları, valide edilmiş bir likid kromatografi-tandem kütle spektrometri yöntemi kullanılarak belirlendi.

Güvenlik değerlendirmesi

Çalışma ilaçlarının güvenlik ve tolerabilitesi, randomize edilen bütün hastalar için değerlendirildi. Bu değerlendirme, ikili elektrokardiyografik ve laboratuvar incelemelerine ve klinik bulgu ve semptomlardaki değişikliklerin incelenmesine dayanıyordu. Hastalar 16 hafta süreyle monitörize edildi (112 günlük sabit tedavi dönemi) ve ek bir sekiz hafta süreyle izlendi; 24 haftalık toplam süre, gözlem dönemi olarak kabul edildi. Advers olaylar Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ortak Toksikite Kriterleri (versiyon 2.0, yenilenme tarihi 23 Mart 1998) doğrultusunda karakterize edildi. Çalışma tedavisinin erken dönemde sonlandırılmasına yol açan nedenler kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın başlatıldığı dönemde, flukonazol almakta olan GVHD'li hastalar arasındaki invaziv fungal infeksiyon insidansı bilinmemekteydi. Çalışma, genel invaziv fungal infeksiyon insidansının %15 olacağı varsayımıyla, iki ya da üstünde bir odds ratio 0.05'lik bir anlamlılık düzeyinde saptamak için %90 güce sahip olacak şekilde tasarlandı. Bu tasarım 93 invaziv fungal infeksiyon ve toplam yaklaşık 600 hasta gerektiriyordu.

Primer analiz, iki tedavi grubunda, randomizasyondan 112. güne kadar olan dönem sırasında kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon insidans oranlarının karşılaştırmasıydı. Protokolde belirtildiği gibi, etkinlik değerlendirmesi iki aşamada gerçekleştirildi. Öncelikle, posakonazolün flukonazole karşı altta olmayışı değerlendirildi. Eğer altta olmayış kanıtlandıysa, daha sonra posakonazolün flukonazole karşı üstünlüğü değerlendirildi. Bu iki aşamalı süreç tip I hata oranının kontrol edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, önceden tanımlanmış ve eşit aralıklar ile uygulanmayan iki ara analize göre uyarılma, son analizde %95.01 GA'ları, bundan sonra %95 GA şeklinde belirtilecek) ile sonuçlandı.

Bütün hastalardaki değerlendirmeler temelinde, eğer uyarlanmış odds oranına ait %95 GA değerinin üst sınırı, flukonazol grubunda gözlenen insidans oranlarından yüzde 15'lik bir göreceli farklılık puanına karşılık gelen bir maksimum değeri geçmiyorsa, posakonazolün, primer etkinlik sonlanım noktasına yönelik olarak, flukonazole kıyasla altta olmadığı kabul edildi. Mantel-Haenszel odds ratios, katmanlaştırma faktörüne (akut GVHD'ye kıyasla kronik GVHD) göre uyarlanmış %95 GA'ları, tedavinin kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon insidansı üzerindeki etkisinin belirlenmesi için bilgisayarla hesaplandı.

Tedavi yönelimli popülasyonda sabit tedavi periyodu sırasındaki kanıtlanmış ya da muhtemel aspergilloz insidansı ve ilaca maruziyet periyodu sırasında araya giren kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonların insidansı, Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak, benzer bir şekilde değerlendirildi. İnvaziv fungal infeksi-

Yona kadar geçen zaman, ölüme kadar geçen süre ve invaziv fungal infeksiyona bağlı ölüme kadar geçen süre Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arası kıyaslamalar log-rank test kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışma popülasyonu

Hastalar dört yıllık çalışma dönemi boyunca tüm dünyada 90 merkez tarafından kaydedildi. Toplam 600 hasta randomize edildi (301 hasta posakonazole ve 299'u flukonazole atandı) ve tedavi yönelimli popülasyon kapsamına alındı. Hastaların yaklaşık %40'ı Amerika Birleşik Devletleri'nde randomize edildi. Altı yüz hasta arasından, 291'i en az bir doz posakonazol ve 288'i en az bir doz flukonazol aldı. Tedavi süresi iki grupta benzerdi. Posakonazol grubundaki hastalar ortalama 80 gün (median, 111; aralık, 1 ile 138) ve flukonazol grubundakiler ortalama 77 gün (median, 108; aralık, 1 ile 130) süreyle tedavi gördü.

Demografik özellikler ve invaziv fungal infeksiyonlara yönelik seçilmiş risk faktörleri, iki grupta benzer nitelikteydi (Tablo 1). Hastaların büyük çoğunluğunda invaziv fungal infeksiyonlara yönelik iki ya da daha fazla bilinen risk faktörü bulunuyordu; iki grubun bu risk faktörleri yönüyle dengeli olduğu görünmekteydi. Az sayıda hastada (\leq %5) bir invaziv maya ya da küf infeksiyonu öyküsü vardı ve hiçbiri başlangıç döneminde kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon bulgusu taşımamakta ya da sekonder profilaksi almamaktaydı.

Etkinlik

İnvaziv fungal infeksiyonu düşündüren toplam 175 olgu karar verilmesi için bağımsız veri inceleme komitesine gönderildi. Bu 175 olgu arasından 62'sinin, 24 haftalık gözlem dönemi sırasında ortaya çıkan, kanıtlanmış ya da muhtemel infeksiyonlar olduğu kararına varıldı (genel insidans, %10); olguların 43'ü randomizasyondan 112. güne kadar tedavi periyodu sırasında ortaya çıkarken, 19'u 112. günden sonra ortaya çıktı.

Sabit tedavi periyodu sırasında invaziv fungal infeksiyon insidansı (primer sonlanım noktası) posakonazol grubunda %5.3 ve flukonazol grubunda %9.0 olarak bulundu (posakonazol grubunda invaziv fungal infeksiyona yönelik göreceli risk, 0.56; %95 GA, 0.30 ile 1.07). Toplam olay sayısı temelinde, iki grup arasında %15 göreceli farklılığın uygulanması, 1.16 düzeyinde bir göreceli risk ile sonuçlandı. GA'nın üst sınırı (1.07) 1.16'dan düşük olduğu için, posakonazolün, flukonazole kıyasla alta olmadığı kanıtlanmış oldu; üstünlük kanıtlanmadı ($p=0.07$).

Sabit tedavi periyodu sırasında ortaya çıkan invaziv fungal infeksiyonların büyük çoğunluğu invaziv aspergilloz idi (Tablo 2). Diğer analizlerde posakonazol, te-

Tablo 1. Hastaların demografik ve başlangıç dönemi klinik özellikleri ve invaziv fungal infeksiyonlara yönelik risk faktörleri*

	<i>Sabit tedavi periyodu</i>		<i>P</i>
	<i>Posakonazol grubu</i> (<i>n = 301</i>)	<i>Flukonazol grubu</i> (<i>n = 299</i>)	
Yaş			
Ortalama	42.2	40.4	0.07
Aralık	13-72	13-70	
13 ile < 18-no. (%)	4 (1)	8 (3)	
18 ile < 65-no. (%)	292 (97)	286 (96)	
≥ 65-no. (%)	5 (2)	5 (2)	
Erkek cinsiyeti-no. (%)	203 (67)	187 (63)	0.23
Alta yatan primer tanı-no. (%)‡			
Kronik miyeloid lösemi	98 (33)	104 (35)	0.60
Akut miyeloid lösemi	81 (27)	66 (22)	0.18
Non-Hodgkin lenfoma	40 (13)	35 (12)	0.62
Akut lenfoblastik lösemi	25 (8)	36 (12)	0.14
Miyelodisplastik bozukluk	19 (6)	13 (4)	0.36
Kronik lenfoblastik lösemi	10 (3)	11 (4)	0.83
Multipl miyeloma	10 (3)	12 (4)	0.67
Aplastik anemi	8 (3)	7 (2)	1.0
Hodgkin lenfoma	2 (1)	7 (2)	0.11
Diğer	12 (4)	9 (3)	0.66
Yok	0	1 (< 1)	
GVHD sınıfı-no. (%)			
Akut			
Derece I	3 (1)	1 (< 1)	0.62
Derece II	135 (45)	136 (45)	0.94
Derece III	52 (17)	54 (18)	0.83
Derece IV	12 (4)	6 (2)	0.23
Kronik sınırlı	2 (1)	1 (< 1)	1.0
Kronik yaygın	96 (32)	99 (33)	0.79
Eksik veri	1 (< 1)	2 (1)	
Transplantasyondan başlangıç dönemine kadar geçen gün sayısı			
< 30-no. (%)	45 (15)	37 (12)	
30-60-no. (%)	98 (33)	103 (34)	
61-100-no. (%)	32 (11)	37 (12)	
≥ 101-no. (%)	124 (41)	121 (40)	
Eksik veri-no. (%)	2 (1)	1 (< 1)	
Ortalama-no.	156.1 ± 222.2	171.6 ± 262.3	0.46
Median-no.	63	64	
Aralık-no.	0-1858	0-1692	

Tablo 1. Hastaların demografik ve başlangıç dönemi klinik özellikleri ve invaziv fungal infeksiyonlara yönelik risk faktörleri (devamı)*

	Sabit tedavi periyodu		P
	Posakonazol grubu (n = 301)	Flukonazol grubu (n = 299)	
<i>Aspergillus</i> galaktomannan antijen indeksi-no. (%)			
Pozitif (≥ 0.5)	21 (7)	30 (10)	0.19
Negatif	259 (86)	243 (81)	
Eksik veri	21 (7)	26 (9)	
Kortikosteroidler-no. (%)§			
≥ 2.0 mg/kg/gün	41 (14)	32 (11)	0.32
< 2.0 ama ≥ 1.0 mg/kg/gün	107 (36)	129 (43)	0.07
< 1.0 mg/kg/gün	142 (47)	127 (42)	0.25
Eksik veri	10 (3)	10 (3)	
Yok	1 (< 1)	1 (< 1)	
Kullanılan immünsüpresif ajan sayısı-no. (%)			
1	64 (21)	48 (16)	0.12
2	151 (50)	168 (56)	0.14
≥ 3	85 (28)	82 (27)	0.86
Yok	1 (< 1)	1 (< 1)	
İlk dozdan önce görülen antifungal tedavi süresi (gün)			
Ortalama	26.4 \pm 39	35.3 \pm 82	0.09
Median	16	19	
Aralık	0-254	0-1002	

* Artı-eksi değerler ortalama \pm SS'dir. Hastaların ilaca maruziyet periyodu sırasındaki başlangıç dönemi özellikleri hakkında bilgi için, Bütünleyici Ek'e bakınız (www.nejm.org adresinde bu makalenin tam metni ile birlikte bulunmaktadır).

† Kesintisiz değişkenler için p değerleri Student t-testiyle hesaplandı; kategorik değişkenler için p değerleri Fisher exact testiyle hesaplandı.

‡ Bazı hastalarda birden fazla primer tanı söz konusuydu.

§ Kullanılan kortikosteroidler metilprednizolon ya da eşdeğerleriydi.

davi periyodu sırasında kanıtlanmış ya da muhtemel aspergilloz insidansının azaltılmasında flukonazolden üstündü (göreceli risk, 0.31; %95 GA, 0.13 ile 0.75; $p=0.006$) ve ilaca maruziyet periyodu sırasında araya giren kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon insidansını (göreceli risk, 0.30; %95 GA, 0.12 ile 0.71; $p=0.004$) ve invaziv aspergilloz insidansını (göreceli risk, 0.17; %95 GA, 0.05 ile 0.57; $p=0.001$) azaltmada flukonazolden üstündü. Sabit tedavi periyodu sırasında iki gruptaki invaziv fungal infeksiyon oranları, bu gibi infeksiyonlar için tahmin ettirici oldukları kabul edilen seçilmiş risk faktörleri doğrultusunda, Tablo 3'te gösterilmektedir. Genel olarak, bu alt-grup analizinin sonuçları, alınan sonuçların bütünüyle tutarlıydı.

Tablo 2. Bir çalışma ilacına yerleştirilen hastalar arasında, sabit tedavi periyodu ve ilaca maruziyet periyodu sırasında patojene göre kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonlar

<i>Patogen ya da patojen grubu</i>	<i>Posakonazol grubu (n = 301)</i>	<i>Flukonazol grubu (n = 299)</i>	<i>Göreceli risk (%95 GA)</i>	<i>p</i>
<i>no. %</i>				
Sabit tedavi periyodu				
Bütün kanıtlanmış ve muhtemel invaziv fungal infeksiyonlar*	16 (5.3)	27 (9.0)	0.56 (0.30-1.07)	0.07
Bütün invaziv aspergilloz olguları	7 (2.3)	21 (7.0)	0.31 (0.13-0.75)	0.006
<i>Aspergillus</i> (başka bir şekilde tanımlanmamış)	0		5	
<i>Aspergillus</i> galaktomannan antijen indeksi	5		6	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2		5	
<i>Aspergillus flavus</i>	0		3	
<i>Aspergillus niger</i>	0		1	
<i>Aspergillus terreus</i>	0		1	
Bütün <i>Candida</i> türleri	4		4	
<i>Candida krusei</i>	1		1	
<i>Candida albicans</i>	0		1	
<i>Candida glabrata</i>	2		1	
<i>Candida parapsilosis</i>	0		1	
<i>Candida</i> (başka bir şekilde tanımlanmamış)	1		0	
Diğer mantarlar	5		2	
<i>Pseudallescheria boydii</i>	1		0	
<i>Rhizomucor miehei</i>	0		1	
<i>Trichosporon beigeli</i>	1		0	
<i>Scedosporium prolificans</i>	1		0	
Küf (başka bir şekilde tanımlanmamış)	2		1	
İlacı maruziyet periyodu†				
Bütün kanıtlanmış ve muhtemel invaziv fungal infeksiyonlar*	7 (2.4)	22 (7.6)	0.30 (0.12-0.71)	0.004
Bütün invaziv aspergilloz olguları	3 (1.0)	17 (5.9)	0.17 (0.05-0.57)	0.001
<i>Aspergillus</i> (başka bir şekilde tanımlanmamış)	0		4	
<i>Aspergillus</i> galaktomannan antijen indeksi	3		4	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0		6	
<i>Aspergillus flavus</i>	0		2	
<i>Aspergillus niger</i>	0		0	
<i>Aspergillus terreus</i>	0		1	
Bütün <i>Candida</i> türleri	1		3	
<i>Candida krusei</i>	0		1	
<i>Candida albicans</i>	0		1	
<i>Candida glabrata</i>	1		1	

Tablo 2. Bir çalışma ilacına yerleştirilen hastalar arasında, sabit tedavi periyodu ve ilaca maruziyet periyodu sırasında patojene göre kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonlar (devamı)

Patojen ya da patojen grubu	Posakonazol grubu	Flukonazol grubu	Göreceli risk	p
	(n = 301)	(n = 299)	(%95 GA)	
	no. %			
<i>C. parapsilosis</i>	0	0		
<i>Candida</i> (başka bir şekilde tanımlanmamış)	0	0		
Diğer mantarlar	3	2		
<i>Pseudallescheria boydii</i>	1	0		
<i>Rhizomucor miehei</i>	0	1		
<i>Thrichosporon beigeli</i>	1	0		
<i>Scedosporium prolificans</i>	0	0		
Küf (başka bir şekilde tanımlanmamış)	1	1		

* *Aspergillus* galaktomannan immün tayin yöntemi (Platelia *Aspergillus* EIA, Bio-Rad Laboratories) ile doğrulanmış muhtemel invaziv aspergilloz olguları bu kategori içine alınmıştır.

† İlaça maruziyet periyodu sırasındaki invaziv fungal infeksiyonlar analizi için toplam hasta sayısı posakonazol grubunda 291 ve flukonazol grubunda 288 idi.

‡ Bir hastada 113 günde (hasta çalışma ilacını almakta iken) gelişen bir invaziv fungal infeksiyon, sabit tedavi periyodu sırasında (randomizasyon tarihinde başlayan ve gün 112'de sona eren zaman aralığı) ortaya çıkmış olarak sayılmadı.

Farmakokinetik test sonuçları kullanılabilir nitelikte olan hastalar arasında, ortalama posakonazol konsantrasyonu, kronik GVHD'li 82 hastada mililitre başına 1470 ng (varyasyon katsayısı, %57) ve akut GVHD'li 158 hastada mililitre başına 958 ng (varyasyon katsayısı, %68) oldu. İnvaziv fungal infeksiyona kadar geçen zaman için Kaplan-Meier yöntemiyle yapılan analizde, sabit tedavi periyodu sırasında infeksiyonların ortaya çıkışında, posakonazol grubunda flukonazol grubuna kıyasla bir gecikme olduğu gösterildi ($p= 0.048$) (Şekil 1). Posakonazol grubunda, flukonazol grubundan daha az sayıda ölüm görüldü; posakonazol grubunda, invaziv fungal infeksiyonların neden olduğu ölümlerin sayısı anlamlı derecede daha düşüktü ($p= 0.046$) (Tablo 4).

Kolonizasyon

Posakonazol ve flukonazol gruplarının her ikisinde de, başlıca patojenler *Candida albicans* ve *Candida glabrata* idi. *Candida krusei* sadece flukonazol ile tedavi edilen dört hastada saptandı. Çalışma ilacına karşı direnç gelişmesi, flukonazol alan hastalar arasında (%17, 24 hastanın dördü) posakonazol alanlarda olduğundan (%5, 21 hastanın biri) daha sık ortaya çıktı.

Güvenlilik değerlendirmesi

Güvenlilik değerlendirmesi 600 hastanın tamamını kapsıyordu. Advers olayların büyük çoğunluğunun, araştırmacılar tarafından çalışma tedavisine bağlı olmadığı kabul

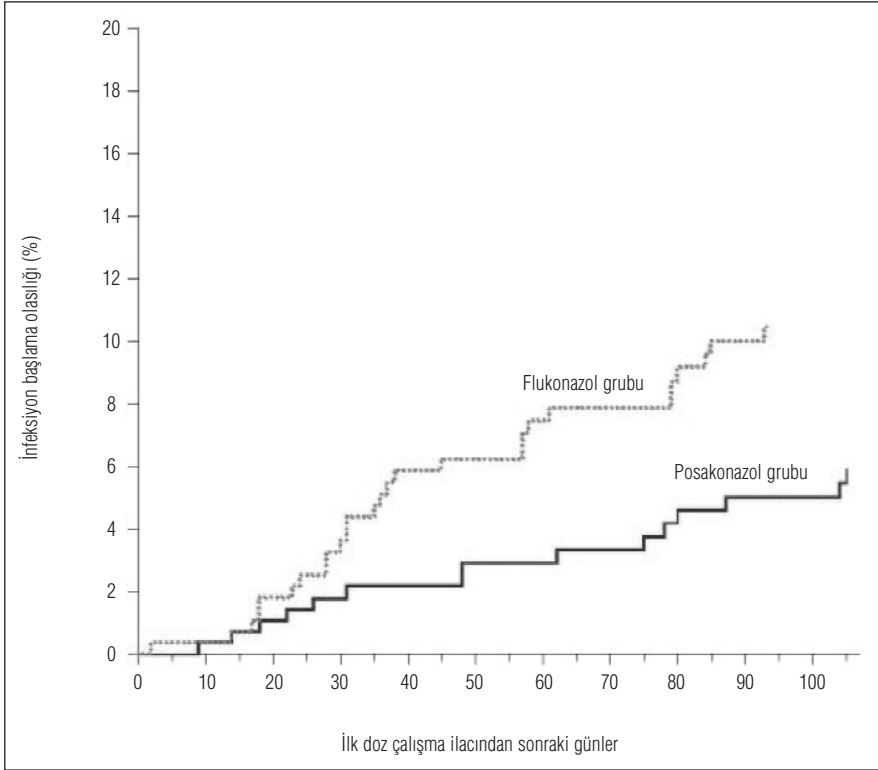
Tablo 3. Sabit tedavi periyodu sırasında, seçilmiş risk faktörlerine göre invaziv fungal infeksiyon insidansı*

Risk faktörü	Posakonazol grubu (n= 301)		Flukonazol grubu (n= 299)	
	Sayı	İnvaziv fungal infeksiyonlu sayısı (%)	Sayı	İnvaziv fungal infeksiyonlu sayısı (%)
GVHD sınıfı				
Akut				
Derece I	3	0	1	0
Derece II	135	6 (4)	(136)	11 (8)
Derece III	52	5 (10)	54	10 (19)
Derece IV	12	0	6	0
Kronik sınırlı	2	0	1	0
Kronik yaygın	96	5 (5)	99	6 (6)
Başlangıç döneminde <i>Aspergillus</i> galaktomannan antijen indeksi				
Pozitif (≥ 0.5)	21	2 (10)	30	7 (23)
Negatif	259	12 (5)	243	20 (8)
Eksik veri	21	2 (10)	26	0
Başlangıç döneminde kortikosteroid kullanımı (mg/kg/gün)†				
≥ 2.0	41	4 (10)	32	5 (16)
< 2.0 ama ≥ 1.0	107	6 (6)	129	13 (10)
< 1.0 ama ≥ 0.4	108	4 (4)	100	7 (7)
< 0.4 ama ≥ 0	34	0	27	1 (4)
Yok	1	0	1	0
Dozu bilinmeyen	10	2 (20)	10	1 (10)
Sitomegalovirüs durumu‡				
Pozitif	96	7 (7)	78	11 (14)
Negatif	205	9 (4)	221	16 (7)
Başlangıç döneminde kullanılan immünsüpresif ajan sayısı				
1	64	5 (8)	48	3 (6)
2	151	6 (4)	168	16 (10)
≥ 3	85	5 (6)	82	8 (10)
Yok	1	0	1	0
Bölge				
Amerika Birleşik Devletleri	117	10 (9)	121	14 (12)
Amerika Birleşik Devletleri dışı	184	6 (3)	178	13 (7)

* İlaça Maruziyet periyoduna ilişkin ek veriler Bütüncü Ek'te bulunabilir.

† Kullanılan kortikosteroidler metilprednizolon ya da eşdeğerleriydi.

‡ Sitomegalovirüs durumu bir pp65 antijen testi ya da polimeraz zincir reaksiyonu tayin yöntemi yoluyla belirlendi.



Şekil 1. Kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyona kadar geçen zaman.

İnvaziv fungal infeksiyona bağlı olmayan tüm olaylar dışarıda bırakıldı; bütün hastalara ait veriler, tedavi periyodu sonu (112. gün) itibarıyla sonlandırıldı. İnvazif fungal infeksiyon başlaması için geçen ortalama gün sayısı posakonazol grubunda 102 gün ve flukonazol grubunda 88 gün oldu ($p=0.048$).

Tablo 4. Gözlem dönemi boyunca tedavi-ilişkili advers olaylar ve tüm-nedenlere bağlı mortalite*

Olay	Posakonazol grubu	Flukonazol grubu
	(n= 301)	(n= 299)
	no. %	
Advers olaylar		
Total	107 (36)	115 (38)
Baş ağrısı	3 (1)	8 (3)
Gastrointestinal bozukluklar		
Diyare	8 (3)	12 (4)
Bulantı	22 (7)	28 (9)
Kusma	13 (4)	15 (5)

Tablo 4. Gözlem dönemi boyunca tedavi-ilişkili advers olaylar ve tüm-nedenlere bağlı mortalite (devamı)*

Olay	Posakonazol grubu	Flukonazol grubu
	(n= 301)	(n= 299)
	no. %	
Karaciğer ve safra sistemi bozuklukları		
Bilirubinemi	8 (3)	5 (2)
γ-glutamilttransferaz artışı	9 (3)	7 (2)
Karaciğer enzimlerinde yükselme	8 (3)	7 (2)
Aspartat aminotransferaz artışı	8 (3)	3 (1)
Alanin aminotransferaz artışı	9 (3)	4 (1)
Ciddi advers olaylar		
Total	40 (13)	29 (10)
Karaciğer enzimlerinde yükselme	6 (2)	1 (< 1)
γ-glutamilttransferaz artışı	5 (2)	3 (1)
Hepatoselüler harabiyet	4 (1)	0
Bilirubinemi	3 (1)	3 (1)
Anormal hepatik fonksiyon	0	3 (1)
Kusma	4 (1)	1 (< 1)
Bulantı	4 (1)	0
Ölümler		
Tüm nedenlere bağlı		
Gözlem dönemi boyunca	76 (25)	84 (28)
Sabit tedavi periyodu boyunca	58 (19)	59 (20)
İlaca maruziyet periyodu boyunca†	22 (8)	24 (8)
Ölüm nedeni		
Advers olay	39 (13)§	37 (12)
İnvaziv fungal infeksiyon		
İnfeksiyon komplikasyonları‡	4 (1)	12 (4)
Kanıtlanmış ya da muhtemel infeksiyon§	2 (1)	11 (4)
Olası infeksiyon	2 (1)	1 (<1)
Altta yatan hastalığın progresyonu ya da GVHD	31 (10)	33 (11)
Diğer	2 (1)	2 (1)

* Tedavi-ilişkili advers olaylar, her iki grupta da en az %3 sıklık düzeyinde ortaya çıkarıldılar.

Tedavi-ilişkili ciddi advers olaylar, en az üç hastada ortaya çıkarıldılar. Gerçek toplamlar da gösterilmektedir. (tedavi-ilişkili ciddi olayların ayrıntıları için, Bütünleyici Ek'e bakınız). Tüm nedenlere bağlı ölümler, 24 haftalık gözlem dönemi sırasında ortaya çıkarıldılar. İnvaziv fungal infeksiyonlar veri inceleme komitesi tarafından körelmeli yöntemle incelenerek nitelendirildi. Ölüm nedeni araştırmacılar tarafından aşağıdakilerden biri şeklinde değerlendirildi; invaziv bir fungal infeksiyon, invaziv fungal infeksiyon dışında bir neden, ama birlikte bir invaziv fungal infeksiyon varlığında, ya da invaziv fungal infeksiyon dışında bir neden (otopside invaziv fungal infeksiyon verileri bulunmaksızın ya da invaziv fungal infeksiyonun ortadan kalktığına ilişkin klinik veriler ile birlikte).

‡ Veriler posakonazol grubundaki 291 ve flukonazol grubundaki 288 hasta içindir. Sadece bir advers olay, araştırmacı tarafından çalışma ilacına bağlı olarak kabul edilmiştir. Posakonazole son verildikten 90 gün sonra, siklosporin-ilişkili trombotik trombositopenik purpura-benzeri sendrom gelişmesini izleyerek, sadece, çoklu-organ yetmezliğine bağlı tek bir ölüm gerçekleşti; araştırmacı tarafından ölümün posakonazol tedavisine olasılıkla bağlı olduğu düşünüldü.

† p = 0.046 log-rank testi ile.

§ p = 0.01 ki-kare testi ile.

edildi. Çalışma ilaçlarına bağlı olduğu düşünülen advers olayların insidansı, iki grupta benzerdi (posakonazol grubunda %36 ve flukonazol grubunda %38) (Tablo 4).

Bir advers olaydan dolayı çalışma ilacına son verilme sıklığı iki grupta benzer durumdaydı [posakonazol grubunda 103 hasta (%34) ve flukonazol grubunda 114 hasta (%38)]. Bir çalışma ilacının erken dönemde sonlandırılmasına ilişkin ayrıntılı bilgiler için, Bütünleyici Ek'e bakınız. Çalışma ilacının sonlandırılmasına yol açan en yaygın tedavi-ilişkili advers olaylar, gastrointestinal bozukluklara ilişkin olanlardı. Bütünüyle, tedaviye bağlı ciddi advers olayların sıklığı, iki grupta benzerdi (Tablo 4). Her iki grupta da, hiçbir tedavi-ilişkili ciddi advers olay %2'den daha yüksek oranda görülmedi. Bu çalışmada, alta yatan hastalığın şiddeti nedeniyle, yüksek bir tedaviye son verme oranı ortaya çıktı; posakonazol grubundaki hastaların sadece %46'sı ve flukonazol grubundakilerin sadece %41'i 16 haftalık tedavinin bütününe tamamlayabildi.

Tartışma

Bu geniş, randomize, çok-merkezli, çift-kör araştırmada, immünsüpresif ajan almakta olan, şiddetli GVHD'li HKHN alıcılarında, 16 haftalık bir dönem boyunca posakonazolün bütün invaziv fungal hastalıkların önlenmesinde flukonazol ölçüsünde etkili olduğu gösterilmiştir. Posakonazol, invaziv aspergillozun önlenmesinde flukonazolden üstündü. Kronik GVHD'li hastalar arasında invaziv fungal infeksiyon oranlarının %39 kadar yüksek olduğu bildirilmektedir. Önceki profilaksi araştırmalarında, HKHN'den sonra sadece erken dönem esnasında (100. güne kadar) uygulanan primer profilaksinin etkinliği üzerinde durulmuştu. Bizim çalışma tasarımıımızın avantajı, kaydedilen hastaların invaziv fungal infeksiyonlara yönelik yüksek risk altında olmaları kadar, alta yatan hastalığa bağlı rahatsızlık risklerinin de artmış olmasıydı. Böylelikle, komplike tabloları olan bu popülasyonda, güvenlilik konusundaki herhangi bir potansiyel kusur, kolaylıkla tanımlanabilecekti.

Önceki bir itrakonazol profilaksi çalışmasında, hastalar 180 güne kadar izlenmiş olmakla birlikte, itrakonazol, flukonazolden daha büyük toksik etkiler ve daha zayıf bir tolerabilite ile ilişkiliydi ve bu nedenle başarısı sınırlanmaktaydı. Bunun aksine, bizim çalışmamızda, çalışmayı sonlandırma oranları iki grupta da benzer nitelikteydi. Geçmişte flukonazolün, HKHN zemininde, hastalar için kabul edilebilir nitelikte, güvenilir bir antifungal profilaksi ölçütü olduğu düşünülmekteydi. Bizim çalışmamızda posakonazolün, flukonazol ölçüsünde güvenilir ve kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, nötropenik hastalarda yürütülen önceki çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır. Gastrointestinal anormalliklerin yüksek insidanda oluşu, her iki tedavi grubunda da beklenen bir durumdu ve bu olayların büyük çoğunluğunun GVHD'ye bağlı olduğu düşünüldü.

Diğer araştırmalarda olduğu gibi, etkinlik, en az bir doz çalışma ilacı almış olan hasta grubunda analiz edildi. Bütün hastalar planlanan 112 gün boyunca çalışma ilacını almaya devam etmediler; ancak posakonazol, ilaca maruziyet periyodu sırasında invaziv fungal infeksiyonların önlenmesinde flukonazolden anlamlı derecede daha etkiliydi. Hastalığın bu evresinde ne uzunlukta bir profilaksiye gerek duyulduğu belirlenmemiştir. nceki çalışmalarda her ne kadar daha uzun profilaksi periyodları kullanılmış olmakla birlikte, bu çalışmalarda profilaktik rejim, hastalığın bizim çalışmamızda olduğundan daha erken dönemlerinde başlatılmıştır.

Çalışmanı istatistik gücü, 93 invaziv fungal infeksiyon görüleceği varsayımına göre şekillendirilmişti. Ancak, son analiz zamanında sadece 43 olgu gözlenmiş ve bu durum anlamlı farklılıkların gösterilmesini gcştirmiştir. Bu sonulanım temelinde, altta olmayış bulgusunun kuvvetlendiği kabul edilebilir. Çalışmadaki genel invaziv fungal infeksiyon insidansı, diğer çalışmalarda bildirilen insidanslardan daha dştkti. Bu dştk insidans kısmen, profilaksi sresinin göreceli olarak kısa oluşu ve çalışmadaki bütün hastalara profilaksi uygulandığı verisiyle açıklanabilir. GVHD'li çok sayıda hasta, GVHD'nin yaygınlığına ve ihtiyaç duyulan immünsüpresif tedavinin süresine bağlı olarak, çok daha uzun zaman dönemleri boyunca risk altında kalmaktadır. GVHD geliştikten sonra, transplantasyon sonraki herhangi bir zamanda, posakonazol alan hastalar arasında invaziv fungal infeksiyonların flukonazol alanlarda olduğundan daha geç ortaya çıkması, bu ajanın profilaktik etkisinin altını çizmektedir. Posakonazoln invaziv aspergillozun nlenmesindeki üstünlüğü, flukonazolün, GVHD'li hastaları etkileyen majör fungal patojenler olan filamentöz mantarlara karşı aktivite gstermeyişini yansıtılmaktadır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, başlangıç döneminde infeksiyonlara yönelik risk faktörleri dahil olmak üzere, iki grup arasında anlamlı ölçüde farklı değildi; sonuçlar bu nedenle, başlangıç dönemindeki infeksiyon riski farklılıklarından etkilenmemiştir.

evre faktörü ya da fungal korunmaya yönelik diğer stratejiler ile uyumluluk gibi faktörlerin etkileri, bizim çalışmamızdaki invaziv fungal infeksiyon insidansında ek bir rol oynamış olabilir. Ek olarak, çalışmadaki katılımlarına herhangi bir nedenden dolayı son veren hastalar tedavi etkinliği yönüyle değerlendirildi; ancak, bu hastalar gözlem dönemi esnasında genellikle flukonazol almışlardı; bu, tedavi yönelimli popülasyonda iki grup arasındaki benzerliği açıklayan bir veridir. Standart bakım olarak profilaksinin kısıtlanması etik olmayacaktır.

Posakonazol genel mortalite açısından flukonazole karşı bir avantaj göstermemiş olmakla birlikte, invaziv fungal infeksiyonlara bağlı mortalitede farklılık gözlendi, ve bu bulgu sadece değişik klinik zeminlerde yürütülen birkaç araştırmada bildirilmiştir. Bazı yazarlar bir profilaksi araştırmasında, invaziv fungal infeksiyon bulunmayan sağkalım sresinin primer sonlanım noktası olarak yer alması gerektiğini

önermektedir, ama bizim araştırmamız mortalite farklılıklarını ortaya koyacak istatistik güçte tasarlanmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda, plazma posakonazol düzeyleri, fungal patojenlerin çoğu için MİK'in üzerindeydi. Posakonazol grubunda araya giren invaziv fungal infeksiyon sayısının düşük olması, bu hasta popülasyonunda oral posakonazolün biyoyararlanımını doğrulamaktadır. Çalışma dönemi boyunca posakonazole karşı duyarlılıkları azalmış mantarların ortaya çıkışı saptanmamış olmakla birlikte, profilaksi uygulamasında direnç gelişimi bir kaygı unsuru olmayı sürdürmekte ve ileri araştırmaları gerektirmektedir.

Bizim çalışmamızda, posakonazolün tüm invaziv fungal infeksiyonların önlenmesinde flukonazol ölçüsünde etkili olmakla birlikte, HKHN geçirmiş yüksek riskli bir hasta popülasyonunda invaziv aspergillozun önlenmesinde ve invaziv fungal infeksiyonlara bağlanabilen ölüm oranının azaltılmasında üstün olduğu gösterilmiştir. Posakonazol şiddetli GVHD hastalarında bir profilaksi seçeneği olarak ele alınmalıdır.

Schering-Plough Araştırma Enstitüsü tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents: Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; 18:83-97.
2. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
3. Barry AL, Pfaller MA, Brown SD, et al. Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of ten antifungal agents. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3457-9.
4. de Repentigny L, Boushira M, Ste-Marie L, Bosisio G. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay in experimental invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1987; 25:863-7.
5. Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Chaturvedi V, et al. Optimal susceptibility testing conditions for detection of azole resistance in *Aspergillus* spp.: NCCLS collaborative evaluation. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1828-35.
6. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2950-6.
7. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-74.
8. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102:827-33.
9. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845-51.
10. Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:15-9.

11. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49:RR-10:1-7. [Erratum, *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:396.]
12. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
13. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:801-8.
14. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100:4358-66.
15. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909-17.
16. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527-33.
17. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term followup of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-61.
18. Marr KA. Issues in the design of the fluconazole prophylaxis trials in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 4):170-5.
19. Martino R, Subira M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002; 116:475-82.
20. Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol* 1990; 17(Suppl 6):10-3.
21. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999; 105:901-11.
22. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-Candida fungal infections after bone marrow transplantation: Risk factors and outcome. *Am J Med* 1994; 96:497-503.
23. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032-7.
24. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:825-8.
25. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1398-403.
26. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28:322-30.
27. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2009-15.
28. Saugier-Verber P, Devergie A, Sulahian A, et al. Epidemiology and diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in bone marrow transplant patients: Results of a 5 year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:121-4.

29. Shen JX, Krishna G, Hayes RN. A sensitive liquid chromatography and mass spectrometry method for the determination of posaconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43:228-36.
30. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171:1545-52.
31. Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M. Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:115-21.
32. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:658-66.
33. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: A retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e61-e65. [Erratum, *Clin Infect Dis* 2006; 43:1376.]
34. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407-16.
35. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459-66.
36. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44:2-12.
37. Wingard JR, Beals SU, Santos GW, Merz WG, Saral R. *Aspergillus* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2:175-81.
38. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:705-13.