

# Hematoloji Hastalarında Antifungal Profilaksi

## Antifungal Prophylaxis in Haematological Patients

Burak Deveci<sup>1</sup> , Rabin Saba<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Özel Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Merkezi, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

### Özet

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle hematolojik maligniteli hastalarda invazif fungal infeksiyonlar önemini korumaktadır. Tanı ve tedavisinin zor olması, tanıdaki gecikme varlığında mortalitenin artması, antifungal profilaksi uygulamalarının yaygın olarak kullanılmasını getirmiştir. Yaygın kullanım sonucunda oluşan maliyet ve yan etkiler ise bu yaklaşımın karşısında yer almaktadır. Derlememizde antifungal profilaksi konusundaki güncel uygulamalar ve öneriler gözden geçirilmiştir. *Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 163-7.*

**Anahtar Sözcükler:** Hematolojik neoplaziler, mikozlar, antifungal profilaksi.

### Abstract

Invasive fungal infections remain as important issues in immunosuppressed patients, especially in patients with haematological malignancies. Difficulty of diagnosis and treatment and increased mortality in the presence of delayed diagnosis has led to the widespread use of antifungal prophylaxis. The cost and side effects resulting from this widespread use are against this approach. In this article, current practices and recommendations on antifungal prophylaxis have been reviewed. *Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 163-7.*

**Key Words:** Haematologic neoplasms, mycoses, antifungal prophylaxis.

### Giriş

Hematoloji hastalarının tedavisindeki gelişmelere rağmen invazif fungal infeksiyon (İFİ), bu hastalıkların seyri sırasında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1,2). İFİ tanısı konmasının zor olması, yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip tanı testlerinin olmaması, tanıda gecikme varlığında mortalitenin artması, tanı kensa bile tedavisinin her zaman başarıya ulaşmaması ve bazen altta yatan hastalığın tedavisini geciktirmesi nedeniyle antifungal profilaksi cazip gözükmektedir (3).

### Risk Sınıflaması

Çok sayıda hastaya gereksiz antifungal antibiyotik uygulanmak zorunda kalınması, oluşan maliyet ve antifungal kullanımı sonucunda ortaya çıkabilecek yan etkiler ve direnç gelişimi gibi sebeplerden dolayı antifungal profilaksi başlanmadan önce yarar-zarar analizi yaparak, bu yaklaşımdan fayda görecek hastalara karar vermek

gerekir (4,5). Bu analizleri yaparken bazı kavramları bilmek karar vermede yardımcı olacaktır.

**Mutlak ("absolute") risk:** Belli zaman aralığında bir hastalığa yakalanma riskidir. Genellikle mutlak riskin %6'nın üstünde olduğu durumlarda profilaksi önerilmektedir (6). Diğer bir parametre de "number needed to treat" (NNT) yani tedavi için gerekli sayıdır ve İFİ gelişmesinin önlenmesi için profilaksi verilen hasta sayısını belirtir. Bu da 1/mutlak risk azalmasıyla hesaplanmaktadır. Mutlak risk azalması da kontrol hastalarındaki (İFİ insidansına müdahale edilen grup) İFİ insidansıyla bulunmaktadır. Örnek vermek gerekirse, bir çalışma "İFİ insidansı profilaksiyle %50 azalıyor" sonucuna vardığı takdirde, İFİ insidansı başlangıçta %10 olan grupta bir infeksiyonu önlemek için profilaksi verilmesi gereken hasta sayısı 20, başlangıçta %6 olan diğer bir grupta ise bu sayı 33'tür. Genel yaklaşım, bir infeksiyon 20 hasta veya daha azına profilaksi verilerek önlenbiliyorsa, başarılı kabul edilmesi şeklindedir (7,8).

**ORCID iDs of the authors:** B.D. 0000-0001-5820-1903; R.S. 0000-0002-4535-2363

**Cite this article as:** Deveci B, Saba R. [Antifungal prophylaxis in haematological patients]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 163-7. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Rabin Saba, Özel Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Muratpaşa, Antalya, Türkiye

E-posta/E-mail: rabinsaba@gmail.com

(Geliş / Received: 8 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 20 Haziran / June 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.61

İfI riski, nötropenin süresi ve ciddiyeti, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve kemoterapi döngüsü sayısı ile birlikte artar. Altta yatan hematolojik malignite, konak faktörleri, kullanılan kemoterapi rejimi ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. Bu hastalar üç ana grupta değerlendirilir (4) (Tablo 1).

**Yüksek risk:** Mutlak nötrofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$  ve/veya beklenen nötropeni süresi  $>14$  gün olan hastalar bu gruba dahildir. Özellikle remisyon/indüksiyon kemoterapisi uygulanan veya relaps/refrakter akut lösemiler bu grupta değerlendirilir. Alojenik kök hücre nakli (KHN) yapılan hastalar (anne-babası aynı olan kardeş donör hariç), "graft *versus* host" hastalığı (GVHD) gelişen ve yüksek doz steroid ihtiyacı olan alojenik kök hücre hastaları, akut lösemi gibi tedavi edilen myelodisplastik sendrom (MDS) hastaları da bu gruptadır. Tedavi yönünden yüksek riskli olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaları da bu grupta değerlendirilmelidir.

**Orta risk:** Beklenen nötropeni süresi 7-14 gün olan, idame tedavisi alan akut lösemi ve MDS hastaları ve otolog KHN

yapılan hastalar bu gruptadır. Düşük risk veya yüksek risk grubuna girmeyen tüm hastaları içerir.

**Düşük risk:** Bu gruba beklenen nötropeni süresi  $<7$  gün olan hastalar dahil edilmiştir. Bu grupta standard konvansiyonel kemoterapi alan lenfoma, multipl myelom (MM) ve kronik myeloid lösemi (KML) hastaları sayılabilir.

Unutulmaması gereken durum, eşlik eden konak faktörleri (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, steroid kullanımı, daha önceden fungal infeksiyon geçirme gibi) veya çevresel faktörler (inşaat, havalandırmanın iyi yapılamadığı 2-3 kişilik odalar gibi) varlığında, hastanın risk grubunun değişebileceğidir. Her hasta her kemoterapi döngüsünden sonra hematolojik malignitenin durumu, planlanan tedavi ve eşlik eden faktörler yönünden tekrar değerlendirilmeli ve tekrar risk sınıflaması yapılmalıdır.

### Profilaksi İçin Kullanılan Ajanlar

Profilaksi amacıyla poliyen (amfoterisin B deoksikolat ve lipozomal amfoterisin B), azol (flukonazol, itrakonazol, po-

**Tablo 1. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvazif Fungal İnfeksiyonlar İçin Risk Sınıflaması**

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Beklenen nötropeni $<7$ gün	Beklenen nötropeni 7-14 gün	Beklenen nötropeni $>14$ gün
Standard kemoterapi uygulanan solid organ tümörleri	Yüksek risk grubuna girmeyen AML, ALL	Alojenik kök hücre nakli
Birinci sıra konvansiyonel kemoterapi uygulanan NHL, HL, KLL, MM, MPH	Otolog kök hücre nakli Relaps/refrakter NHL, HL, KLL, MM, MPH MDS azasitidin ilk 3 kür	Ağır "graft <i>versus</i> host" hastalığı İndüksiyon kemoterapisi alan refrakter/relaps AML ALL yüksek risk* AML gibi tedavi edilen MDS

NHL: Non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoması, KLL: kronik lenfositer lösemi, MM: multipl myelom, MPH: myeloproliferatif hastalık, AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom.

\* $>55$  yaş, refrakter, yoğun pediyatrik kemoterapi rejimi uygulanan.

**Tablo 2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Antifungal Profilaksi Önerileri**

Risk Sınıflaması	Hastalık	Önerilen Antifungal	Alternatif
Düşük		Profilaksi önerilmez	
Orta	Otolog kök hücre nakli	Flukonazol	Ekinokandin
	Relaps/refrakter NHL, HL, KLL, MM	Olgu bazında değerlendirilip <i>Candida</i> profilaksisi için flukonazol verilebilir	
	Yüksek risk grubuna girmeyen AML, ALL	Olgu bazında değerlendirilip <i>Candida</i> profilaksisi için flukonazol verilebilir	
Yüksek	Alojenik kök hücre nakli	Flukonazol	Ekinokandin Posakonazol Vorikonazol
	AML indüksiyon, AML gibi tedavi edilen MDS Refrakter AML	Posakonazol	Ekinokandin Vorikonazol Flukonazol
	ALL yüksek risk	Ekinokandin	Flukonazol
	Ağır "graft <i>versus</i> host" hastalığı	Posakonazol	Ekinokandin Flukonazol

NHL: non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoması, KLL: kronik lenfositer lösemi, MM: multipl myelom, AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom.

sakonazol, vorikonazol) ve ekinokandin (mikafungin, anidulafungin, kaspofungin) sınıfı antifungal ajanlar kullanılmıştır. Antifungal profilaksi uygulama kararı alınmışsa beklenen etkene göre ajan tercih edilmelidir. Hematolojik maligniteli hastalarda en sık gözlenen fungal etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir.

Profilakside *Candida* hedefleniyorsa tercih edilen ajan genellikle flukonazoldür. Flukonazolün avantajları, hem oral, hem de intravenöz (İV) formülasyonunun olması, iyi tolere edilmesi, ucuz olması ve genişletilmiş spektrumlu azollere kıyasla eşzamanlı uygulanan ilaçlarla daha az etkileşime girmesidir. Başlıca dezavantajları arasında ise *Candida* spp.'ye karşı aktivite spektrumunun ekinokandinlerden daha dar olması; flukonazole dirençli *Candida* türleriyle, özellikle *C. krusei* ve *C. glabrata* ile araya giren infeksiyonlar bildirilmesi ve küflere etkili olmaması sayılabilir.

Kaspofungin, mikafungin, anidulafungin gibi ekinokandinler, *Candida* türlerine karşı flukonazolden daha geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir; iyi tolere edilir; yan etkileri ve ilaç etkileşimleri azdır. Dezavantajları ise yalnız İV formülasyon olarak bulunmaları ve flukonazole göre yüksek maliyetleridir. Profilaksi uygulamaları açısından ülkemizde sadece mikafunginin onayı vardır.

Vorikonazol, *Candida* türlerine flukonazolden daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Hem oral hem de İV formülasyonları vardır; ancak geçici görme bozukluklarına ve flukonazolden daha fazla hepatotoksitesiteye neden olabileceği belirtilmiştir. En büyük dezavantajı bazı kemoterapi ajanlarıyla etkileşimidir.

Posakonazol, önceleri sadece oral süspansiyon halinde bulunmaktayken ve kullanımında yiyeceklerle etkileşimine dikkat edilmesi gerekiyorken, gecikmeli salınımlı tablet ve İV formülasyonları da kullanıma sunularak bu dezavantajı ortadan kaldırmıştır. Öncelikle küf profilaksisi açısından değerlendirilmiştir; ancak *Candida* infeksiyonlarını önlemede de başarılıdır. Dezavantajları bazı kemoterapi ajanlarıyla etkileşimi ve yüksek maliyetidir.

Ülkemizde önceleri oral kapsül formülasyonu olan itrakonazolün daha sonra oral solüsyon ve İV formülasyonları da kullanıma girmiştir. Ancak günümüzde daha iyi tolere edilebilen ve etkin ajanların kullanıma girmesiyle birlikte, biyoyararlanımı değişkenlik gösteren ve bazı kemoterapi ajanlarıyla potansiyel etkileşimi olan itrakonazol, antifungal profilaksisteki önemini kaybetmiştir. Halen ülkemizde sadece biyoyararlanım konusunda problemlili olan kapsül formu bulunmaktadır.

Günümüzde hematolojik maligniteli hastalarda *Aspergillus* infeksiyonlarından korunma ön plana geçmiştir. *Aspergillus* türlerine karşı etkili olan tüm antifungal ajanlar *Candida* türlerine karşı da etkilidir. Flukonazolün sadece *Candida* üzerine etkili olduğu, *Aspergillus* infeksiyonu profilaksisinde kullanılamayacağı unutulmamalıdır. Bu hasta popülasyonunda küflere etkili profilaksisteki genellikle posakonazol veya vorikonazol tercih edilir. Posakonazol, *Aspergillus* spp.'ye ek olarak mukormikoz ajanlarına karşı da aktivitesi olan geniş spektrumlu bir triazoldür. Küf infeksiyonlarını önlemedeki başarısına ek olarak posakonazol tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir azalmayla ilişkilendirilmiştir (9).

Antifungal profilaksi kararı verilmişse öncelikli konu tercih edilecek profilaksinin *Candida* türlerine mi, yoksa küflere mi etkili olacaktır. Daha sonra hastanın vinkristin, sirolimus, siklofosomid, QT intervalını uzatan veya sitokrom 3A4 enzimini indükleyen ilaç kullanımı ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olup olmadığı sorgulanır. Bunların varlığında azol kullanımından kaçınılmalı ya da dikkatli olunmalıdır (10). Tabii ki hastanın oral alımını ve ilacın emilimi etkileyen gastrointestinal bozukluk varlığında İV formülasyonlar tercih edilmelidir.

Antifungal profilaksi uygulamasında nihai amaç genel mortalitede azalmanın sağlanmasıdır. Ancak şimdiye dek yapılan pek çok klinik çalışmada antifungal profilaksiyle fungal infeksiyon sıklığında ve fungal infeksiyonla ilişkili mortalitede azalma sağlansa da bu amaca yüksek riskli hastalarda sadece iki çalışmada ulaşılabilmektedir (5,11).

Mortalite üzerine azalma gösterilen ilk çalışma Slavin ve arkadaşları (12)'nin yaptığı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada, KHN sonrası ilk 75 gün boyunca fungal infeksiyonların önlenmesinde 400 mg/gün flukonazolün etkinliği ve toksisitesi değerlendirilmiştir. Flukonazol profilaksisi uygulanan grupta fungal infeksiyon 152 hastanın 10 (%7)'unda meydana gelirken, plasebo grubunda 148 hastanın 26 (%18)'sında saptanmıştır ( $p=0.004$ ). Nakil sonrası 110. günde plasebo grubunda 52 hasta kaybedilirken, flukonazol kolunda bu sayı 31 olmuştur.

Cornely ve arkadaşları (9)'nin yaptığı çok merkezli çalışmada AML veya AML gibi tedavi edilen MDS indüksiyon kemoterapisi alan toplam 304 hastaya posakonazol, 298 hastaya flukonazol, 240 hastaya itrakonazol başlanmıştır. Kanıtlanmış veya olası İFİ, posakonazol grubunda 7 (%2) hastada ve flukonazol veya itrakonazol grubunda 25 (%8) hastada gelişmiştir ( $p<0.001$ ). Posakonazol grubunda anlamlı derecede az sayıda hastada (2 olguya karşı 20 olgu) invazif aspergilloz gelişmiştir ( $p<0.001$ ). Posakonazol profilaksisi uygulanan grupta istatistiksel olarak tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük olmuştur ( $p=0.04$ ).

Ethier ve arkadaşları (13), hematolojik malignite (6 çalışma) veya KHN nedeniyle (14 çalışma) kemoterapi alan hastalarda, flukonazol veya küflere etkili profilaksinin karşılaştırıldığı 20 randomize çalışmayı içeren bir meta-analiz yayımlamıştır. Bu meta-analize göre küflere etkili profilaksi alan grupta kanıtlanmış veya olası İFİ sayısı, invazif aspergilloz riski ve İFİ ile ilişkili ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Ancak küflere etkili profilaksi alan hastalarla flukonazol profilaksisi alan hastalar arasında genel mortalite açısından bir fark bulunmamıştır.

### Antifungal Profilaksi Önerileri

İndüksiyon tedavisi alan AML/MDS hastalarında ve alojenik KHN sonrası GVHD gelişmiş hastalarda İFİ gelişiminin engellenmesinde flukonazolden daha etkin olduğunun gösterilmesi, bu indikasyonlarda öncelikli olarak posakonazolün önerilmesine neden olmuştur (6,9,11,14-16).

Alojenik KHN sırasında flukonazol profilaksisinin etkinliği gösterilmiştir; yapılan çalışmalarda mikafungin, posakonazol ve vorikonazol de flukonazol kadar etkin olmakla birlikte, maliyet göz önüne alındığında ilk tercih flukonazol olmaktadır (6,11,15,16).

Yüksek riskli ALL hastalarında ilaç etkileşimi nedeniyle ilk tercih ekinokandin veya flukonazol olmalıdır (16).

MM, kronik lenfositler lösemi, non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoması hastalarında konvansiyonel birinci basamak standard kemoterapi uygulanan hastalarda, İFİ riski yüksek değildir. Bu nedenle bu hasta gruplarına antifungal profilaksi önerilmez (6,11,15). Relaps/refrakter olgularda, yaşlı hastalarda, mukozit gelişimi varlığında, oral ve/veya özofageal *Candida* infeksiyonu profilaksisi için flukonazol uygulanması düşünülebilir (11).

Önceki hikayesinde invazif aspergilloz/küf infeksiyonu öyküsü olan hastalar için, tekrar myelosüpresif kemoterapi planlanıyorsa ve en az iki hafta sürecek bir nötropenik dönem öngörülyorsa, üreyen/düşünülen etkene etkili bir ajanla sekonder antifungal profilaksi önerilmektedir (6,11,15). Beklenen nötropeni süresi <7 gün ve eşlik eden ek bir patoloji/durum yoksa bu hastalara antifungal profilaksi önerilmez (6,11,15,16). Küflere etkili ilaçların profilaksi amacıyla kullanılmasıyla tanısal testlerin duyarlılığının da azalacağı unutulmamalıdır (6,11). Antifungal profilaksi önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Antifungal Profilaksi Başlanma Zamanı ve Süresi

Kılavuzlarda ve profilaksi protokollerinde, profilaksinin başlanma zamanıyla ilişkili standard bir yaklaşım ya da öneri bulunmamaktadır. Değişik çalışmalarda hastaneye yatışta, kemoterapi başlangıcında veya bitişinde gibi farklı zamanlarda başlandığı görülmektedir. Cornelly ve arkadaşları (9) ve Ullmann ve arkadaşları (14)'nın yaptığı kabul gören iki büyük çalışmada AML ve MDS tanılı kemoterapi alan hastalarda, profilaksiye, antrasiklin kullanılmıyorsa kemoterapiyle birlikte, antrasiklin kullanımında ise 24 saat sonra başlanmıştır. Profilaksinin kemoterapiyle başlatılmasının nedeni, profilakside kullanılan oral antifungallerin, fungal infeksiyon riskinin en yüksek olduğu nötropenik dönemde, plazma doygunluk düzeylerine ulaşmasıdır. Vorikonazol oral olarak kullanıldığında bu süre 5 gün, posakonazol için 7-10 gündür. Ancak profilakside çoğunlukla kullanılan azol antifungallerin, kemoterapi rejimlerindeki ilaçlarla etkileşiminin sorun olabileceği endişesi bulunmaktadır (5). Antrasiklinle beraber azol grubunun kullanılması, kontrindike olmamasına rağmen, azol grubu antifungallerin eflüks sistemini selektif olarak inhibe etmesinin antrasiklin kinetiğini etkilemesinden korkulmaktadır. Antrasiklinlerin temizlenme süresi 24 saat olduğundan profilaksinin bu süreden sonra başlanması bu konuda yeterli veri olmamasına rağmen mantığa uygundur.

Profilaksinin sonlandırılma zamanı AML/MDS kemoterapisi alan ve otolog KHN alıcıları için, nötropeniden çıkıştır (5,6,11,16). Alojenik KHN yapılanlarda bu süre 75-100 gündür. GVHD ise bu süre daha az belirgindir, ağır GVHD azalana ve immünosüpresif ajanlar azaltılana kadar devam etmesi genel kabul gören öneridir (5,11,16).

## Sonuç

İFİ, yüksek riskli hematolojik kanserler ve KHN'lerde sık görülen bir mortalite ve morbidite nedenidir. İFİ'de erken tanı koymak zordur ve tedaviye geç başlanması sonuçları olumsuz etkilemektedir. Antifungal profilaksiyle İFİ sıklığı azalmış,

ancak *Aspergillus* ve non-*albicans Candida* suşlarının görülme sıklığında göreceli bir artış izlenmiştir. Risk grupları saptanarak hangi hastaların antifungal profilaksiden daha fazla yararlanacağı saptanabilir. Bireysel bazda her hastanın çoklu faktörler açısından değerlendirilmesi gerekir; risk faktörleri ve sınıflandırmada zaman içinde değişiklikler olabileceği unutulmamalıdır. Antifungal profilakside kullanılabilecek etkinliği gösterilmiş eski ve yeni birçok ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar, böyle hastalarda kemoterapi ve immünosüpresyon amacıyla sık kullanılanlar başta olmak üzere birçok ilaçla etkileşmektedirler. Emilimleri besinlerle değişebilmekte ve bireysel farklılıklar da izlenmektedir. Belirli hasta gruplarında İFİ sıklığının düşük olması, gereksiz antifungal profilaksi kullanımlarının direnç, toksisite gelişimi açısından risk taşıması ve tedavi maliyetlerini artırması, tüm hastalara rutin olarak kullanımını engellemektedir. Antifungal profilaksi için hasta bazında risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastaların maya veya küf infeksiyonu açısından artmış risk durumuna göre farklı ilaç seçilmesi gerekir. Tüm bu bulgular, yüksek riskli hastalarda antifungal profilaksi açısından seçici davranılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

- Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(Suppl. 1): i5-14. [CrossRef]
- Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006; 91(8): 1068-75.
- Akan H, Antia VP, Kouba M, et al. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(Suppl. 3): iii5-16. [CrossRef]
- Pagano L, Busca A, Candoni A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Reviews.* 2017; 31(2): 17-29. [CrossRef]
- Boğa C, Bolaman Z, Çağırğan S, et al. Recommendations for risk categorization and prophylaxis of invasive fungal diseases in hematological malignancies: a critical review of evidence and expert opinion (TEO-4). *Turk J Haematol.* 2015; 32(2): 100-17 [CrossRef]
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): e56-93. [CrossRef]
- De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergilliosis - has the principle been proven? *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 409-11. [CrossRef]
- Sinclair JC, Cook RJ, Guyatt GH, Pauker SG, Cook DJ. When should an effective treatment be used? Derivation of the threshold number needed to treat and the minimum event rate for treatment. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(3): 253-62. [CrossRef]
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 348-59. [CrossRef]

10. Vázquez L, Carreras E, Serrano D, Jarque I, Mensa J, Barberán J. Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach. *Rev Esp Quimioter.* 2012; 25(4): 299-304.
11. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, *et al.* European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(12): 3221-30. [\[CrossRef\]](#)
12. 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(6): 1545-52. [\[CrossRef\]](#)
13. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer.* 2012; 106(10): 1626-37. [\[CrossRef\]](#)
14. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 335-47. [\[CrossRef\]](#)
15. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, *et al.* Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018; 97(2): 197-207. [\[CrossRef\]](#)
16. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, *et al.* Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14(7): 882-913. [\[CrossRef\]](#)