



Indicaciones actuales de voriconazol en pacientes onco-hematológicos

Isidro Jarque y Miguel A. Sanz

Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Resumen Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son la principal causa de mortalidad infecciosa en pacientes con cáncer, especialmente con neoplasias hematológicas y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. La epidemiología actual se caracteriza por el predominio de las IFI por mohos, fundamentalmente aspergilosis, junto a la emergencia de hongos de difícil tratamiento como Zigomicetos, *Fusarium* y *Scedosporium*. Voriconazol es un antifúngico de amplio espectro con formulación oral e intravenosa, aprobado por la EMEA para el tratamiento de aspergilosis invasora, candidemia en pacientes no neutropénicos, IFI por especies de *Candida* resistentes a fluconazol e infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*. Sin embargo, su uso en la práctica es más amplio, como tratamiento antifúngico empírico y en la profilaxis secundaria. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de IFI de brecha, sobre todo zigomicosis, en pacientes tratados con voriconazol durante períodos prolongados.

Palabras clave Voriconazol, Neoplasias hematológicas, Trasplante hematopoyético, Profilaxis, Terapia empírica, Neutropenia febril

Current indications of voriconazole in onco-hematological patients

Summary Invasive fungal infections (IFI) are the main cause of infectious death in cancer patients, especially in hematological malignancies and hematopoietic transplant recipients. Current epidemiology is characterized by a predominance of IFI caused by molds, mainly aspergillosis, along with a emergence of hard-to-treat fungi such are Zygomycetes, *Fusarium* and *Scedosporium*. Voriconazole is a broad spectrum antifungal agent with oral and intravenous formulations, approved by the EMEA for the treatment of invasive aspergillosis, candidemia in non-neutropenic patients, IFI caused by fluconazole-resistant species of *Candida* as well as *Scedosporium* and *Fusarium* infections. However, its use in clinical practice is broader, as empirical antifungal treatment and as secondary prophylaxis. It should be kept in mind the possibility of breakthrough IFI, particularly zygomycosis, in patients treated with voriconazole for long periods.

Key words Voriconazole, Hematological malignancies, Hematopoietic transplant, Prophylaxis, Empirical therapy, Febrile neutropenia

En las últimas décadas se ha producido un incremento en la incidencia de las infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes con cáncer, particularmente evidente en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La elevada mortalidad asociada (50-90%), especialmente la relacionada con las IFI por mohos, se ha mantenido sin cambios sustanciales durante los últimos 30 años [12,26,37].

El uso generalizado de profilaxis con fluconazol, las nuevas modalidades de quimioterapia y la práctica creciente de TPH de donantes no emparentados, entre otros, han contribuido a los importantes cambios ocurridos en la epidemiología de las IFI en pacientes oncohematológicos, que han resultado en el predominio de los hongos filamentosos [33]. Se ha producido un incremento de dos a cuatro veces en la incidencia global de IFI y un incremento de cuatro a ocho veces en la aspergilosis invasora (AI) [8,11,15,18,21,30,41,54], con aumento de especies de *Aspergillus* diferentes de *Aspergillus fumigatus*, especialmente de *Aspergillus terreus* [25,44]. Por otro lado, ha habido un descenso del 50% en la incidencia y mortalidad de la candidiasis invasora, con emergencia de especies distintas de *Candida albicans* [27,40], que son menos sensibles (*Candida glabrata*) o resistentes a fluconazol (*Candida krusei*). Por último, tienen importancia cada vez mayor las infecciones por otros hongos emergentes, tanto mohos (Zigomicetos, *Fusarium* y *Scedosporium*) como levaduras (*Trichosporon*, *Blastoschizomyces capitatus*) [6,14,22,28,34,37].

Dirección para correspondencia:

Dr. Isidro Jarque
Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe
Avenida de Campanar, 21
46009 Valencia, España
Tel.: (+34) 963862746
Fax: (+34) 961973281
E-mail: jarque_isi@gva.es

©2007 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

En este panorama cambiante, los nuevos triazoles, entre los que se encuentra voriconazol, tienen un papel destacado. Voriconazol, un triazol de segunda generación, es un antifúngico de amplio espectro con formulación oral e intravenosa. Es un derivado sintético del fluconazol, con actividad fungicida de mohos y una excelente farmacocinética. Se distribuye ampliamente en los fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo. Por lo general es bien tolerado y los efectos secundarios descritos rara vez obligan a la suspensión del tratamiento. Las indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) son la AI, la candidemia en pacientes no neutropénicos, las infecciones invasoras por especies de *Candida* resistentes a fluconazol y las infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*. Sin embargo, su uso en la práctica es más amplio, especialmente como continuación del tratamiento antifúngico en el domicilio y en profilaxis [45].

El tratamiento de la AI es el principal reto de la terapia antifúngica actual y está sometido a una revisión continua, ya que influyen en la estrategia terapéutica tanto la disponibilidad de nuevos antifúngicos como los progresos en el diagnóstico precoz. El voriconazol está aprobado para el tratamiento de la AI basándose en los resultados de un pequeño ensayo europeo, abierto, no comparativo y en un gran ensayo terapéutico aleatorizado que comparó voriconazol y anfotericina B [13,16]. El ensayo no comparativo evaluó 116 pacientes inmunosuprimidos con AI [13]. El estudio incluyó pacientes que habían recibido terapia antifúngica previa para la aspergilosis así como los que recibieron voriconazol en primera línea. La tasa global de respuestas fue 48%. Entre los 60 (52%) pacientes que recibieron voriconazol en primera línea, la respuesta fue del 59%; cuando se usó voriconazol como rescate por fracaso o intolerancia a otros antifúngicos, se obtuvo una respuesta del 38%. Un ensayo posterior comparó voriconazol con anfotericina B convencional en el tratamiento primario de la AI [16]. De los 277 pacientes con AI confirmada y que recibieron una o más dosis del fármaco de estudio, 144 recibieron voriconazol y 133 anfotericina B. Aproximadamente el 80% en ambos grupos tenían neoplasias hematológicas o TPH. En la semana 12, se documentaron respuestas completas o parciales en el 53% del grupo de voriconazol y en el 32% del grupo de anfotericina B. La supervivencia fue del 71% en el grupo de voriconazol y del 58% en el de anfotericina B ($p = 0,02$). Estos resultados mostraron la mayor efectividad de voriconazol para el tratamiento de la AI. Como consecuencia de este ensayo, se considera que voriconazol es el tratamiento de primera elección de la AI. Es destacable la efectividad del tratamiento con voriconazol en pacientes con aspergilosis diseminada [23], incluso en infecciones del sistema nervioso central [39,52]. No obstante, deben considerarse los problemas de toxicidad y de interacciones farmacológicas derivados de su metabolismo hepático. En el 12-20% de los pacientes tratados con voriconazol se constatan elevaciones de las enzimas hepáticas, que suelen normalizarse con la continuación del tratamiento o tras la suspensión de voriconazol (4 a 8% de los pacientes). Asimismo, parece que la monitorización de niveles de voriconazol puede ser necesaria para mejorar los resultados terapéuticos [46].

El uso de voriconazol en el tratamiento de rescate de IFI por hongos emergentes consigue resultados satisfactorios con escasa toxicidad. En una serie de 273 pacientes refractarios o intolerantes a la terapia antifúngica y en 28 pacientes como tratamiento primario, se obtuvo una respuesta global del 50%, con tasas de eficacia del 43,7% en aspergilosis, 57,5% en candidiasis, 38,9% en criptococosis, 45,5% en fusariosis y 30% en escedosporiosis [36]. Se han comunicado buenos resultados en IFI por *Scedosporium*

[2], *Fusarium* [7,9,38,51], *Acremonium* [29,31] y *Trichosporon* [1,3]. Por otra parte, el uso de voriconazol en tratamiento combinado (con anfotericina B o caspofungina) estaría indicado en casos de lesión pulmonar cavitada o muy extensa, con criterios de sepsis grave o insuficiencia respiratoria, afectación del sistema nervioso central o receptores de TPH alógeno [4]. La terapia combinada parece ser de elección en el tratamiento de la fusariosis diseminada [43,48].

Sin embargo, a pesar de la experiencia acumulada en el tratamiento de IFI en pacientes oncohematológicos, aún no se ha definido la utilidad de voriconazol como tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril y, de hecho, actualmente no está aprobado para esta indicación. Los resultados de un extenso estudio internacional, multicéntrico y aleatorizado que comparó voriconazol con anfotericina B liposómica para el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril han sido motivo de controversia [53]. Se analizaron 837 pacientes con neutropenia febril (72% con hemopatías malignas): 415 recibieron voriconazol y 422 anfotericina B liposómica. Según el criterio de valoración predefinido del estudio (no inferioridad), voriconazol no alcanzó este objetivo respecto a la anfotericina B liposómica; la tasa de eficacia global fue del 26% en los pacientes tratados con voriconazol y del 30,6% en los tratados con anfotericina B liposómica. Las tasas de respuesta completa o parcial en los 19 pacientes con IFI fueron mayores con anfotericina B liposómica (66,7% frente al 46,2% para voriconazol). Sin embargo, ocurrieron IFI intercurrentes en ocho pacientes (1,9%) del grupo de voriconazol y en 21 (5%) del grupo de anfotericina B liposómica ($p = 0,02$). Además, los pacientes que recibieron voriconazol en la cohorte estratificada con alto riesgo de IFI (con TPH alógeno o leucemia en recidiva) tuvieron una reducción aún más marcada en la incidencia de IFI que los pacientes tratados con anfotericina B liposómica (dos de 143 [1,4%] frente a 13 de 141 [9,2%], respectivamente; $p = 0,003$). Por otra parte, el grupo de voriconazol tuvo menos casos de reacción infusional grave ($p < 0,01$) o nefrotoxicidad ($p < 0,001$), aunque el número de muertes fue similar en ambos grupos. Basándose en estos resultados, la FDA no aprobó la indicación de voriconazol como tratamiento antifúngico empírico, con la consiguiente paradoja de que un fármaco aprobado y considerado el antifúngico de elección para el tratamiento de infecciones documentadas por *Aspergillus* no se consideró adecuado para el objetivo básico de una terapia antifúngica empírica (prevenir una IFI o tratar una IFI oculta no documentada). Esto se debe a uno de los posibles inconvenientes del uso de la fiebre como componente de la variable compuesta empleada para evaluar el éxito, ya que otras causas de fiebre pueden confundir la evaluación de un verdadero efecto antifúngico. Por tanto, en la práctica voriconazol puede ser una alternativa adecuada a la anfotericina B liposómica como tratamiento antifúngico empírico en pacientes con fiebre persistente y neutropenia [20].

Otro aspecto importante que hay que considerar en la práctica clínica onco-hematológica es que cualquier retraso en el tratamiento programado de la neoplasia subyacente hasta conseguir la completa resolución de una IFI probable o probada puede tener importantes implicaciones pronósticas. Por tanto, pacientes con antecedentes recientes de IFI pueden requerir tratamientos tanto o más inmunosupresores que el que favoreció la IFI previa. Se ha evaluado la utilidad de la profilaxis secundaria con voriconazol en una serie de 11 pacientes con leucemia aguda e infecciones previas por *Aspergillus* ($n = 10$) o *Candida* ($n = 1$). Se programaron nueve pacientes para TPH alógeno y otros dos para el tratamiento de consolidación de la

leucemia aguda. Recibieron voriconazol (400 mg/día) por vía intravenosa u oral durante un período de 44 a 245 días. Ninguno de los pacientes sufrió recaída de la infección fúngica y los tratamientos programados para la leucemia sólo se retrasaron una vez [10]. Esta serie, pequeña pero homogénea, es indicativa de la utilidad de voriconazol para prevenir la recaída de la IFI en pacientes leucémicos durante períodos de riesgo [5]. Sin embargo, se requiere precaución al prescribir voriconazol a receptores de TPH. Es importante señalar que varios fármacos antineoplásicos de uso habitual en el régimen de acondicionamiento se metabolizan a través del sistema enzimático CYP3A4. Si en un paciente que recibe voriconazol por una IFI previa se ha programado la realización de un TPH, deberá suspenderse el voriconazol al menos 30 h antes del inicio del acondicionamiento y reinstaurarse al menos 48 h después de finalizarlo (habitualmente el día +1). Por supuesto, los antifúngicos no azólicos pueden administrarse durante el régimen de preparación. No obstante, no hay que olvidar que cualquier profilaxis puede favorecer la emergencia de patógenos resistentes, lo que debe tenerse en cuenta para la elección del tratamiento empírico [35].

Dado el amplio uso de voriconazol en los pacientes onco-hematológicos, las infecciones por hongos resistentes son motivo de alarma. En el *Fred Hutchinson Cancer Research Center* de Seattle, se constataron IFI intercurrentes en 13 de 139 pacientes (9%) que recibieron voriconazol en un período de cinco años. Se diagnosticó una fungemia por *C. glabrata* en cuatro pacientes y se aislaron zigomicetos en otros seis [17]. Por otra parte, en el *M.D. Anderson Cancer Center*, en un estudio de vigilancia prospectiva de 14 pacientes con leucemia y 13 receptores de TPH alogénico, todos los aislamientos de zigomicetos (*Rhizopus*, 74%) fueron resistentes a voriconazol. La exposición previa a voriconazol se identificó, mediante un análisis multivariado, como factor de riesgo significativo de zigomicosis [22]. La asociación entre el uso de voriconazol y la zigomicosis también se ve apoyada por diversos informes de zigomicosis intercurrente en pacientes que recibían voriconazol [32,47,49,50]. Aunque es probable

que el uso de voriconazol pueda haber contribuido a la aparición de zigomicosis, ciertos datos indican que la incidencia de esta última ya estaba aumentando antes de la introducción de voriconazol en la práctica clínica [19]. Es posible que el control de una infección muy agresiva, como la AI, permita a los pacientes vivir lo suficiente como para desarrollar una posterior infección intercurrente con persistencia de la inmunosupresión. Por ejemplo, el primer caso de infección diseminada con *Prototheca zopfii* se comunicó en un paciente con leucemia tras un TPH de donante no emparentado, durante el tratamiento prolongado de una aspergilosis pulmonar con voriconazol [24]. Así pues, aunque se han obtenido excelentes resultados en la prevención de aspergilosis en receptores de TPH alogénico con voriconazol [42], no debe olvidarse la posibilidad de zigomicosis de brecha los pacientes que lo reciben durante períodos prolongados [47].

Perspectivas

El espectro de acción, la tolerancia y la toxicidad cada vez mejor conocida hacen de voriconazol un antifúngico imprescindible en el manejo actual de los pacientes onco-hematológicos. La disponibilidad de voriconazol en formulación intravenosa y oral aporta la ventaja de poder realizar tratamiento secuencial, a largo plazo y en régimen ambulatorio. Aunque están pendientes los resultados de los ensayos aleatorizados en marcha para evaluar el papel de voriconazol en profilaxis, en diversos centros se usa ampliamente en pacientes con antecedentes de IFI y como profilaxis primaria en pacientes de alto riesgo, como son los receptores de TPH alogénico con enfermedad del injerto contra el huésped o en régimen de corticoterapia prolongada. Si los resultados de los ensayos son favorables es previsible un incremento del uso de voriconazol. No obstante, debe tenerse en cuenta la posibilidad de incrementar el riesgo de zigomicosis de brecha, aunque hasta ahora no sea un fenómeno confirmado en nuestro país.

Bibliografía

1. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, Bibashi E, Tamiolaki M, Kolioukas D, Roliides E. Fungemia due to *Trichosporon asahii* in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 283-285.
2. Apostolova LG, Johnson EK, Adams HP. Disseminated *Pseudallescheria boydii* infection successfully treated with voriconazole. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76: 1741-1742.
3. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e39-e41.
4. Athanassiadou F, Tragiannidis A, Kourti M, Papageorgiou T, Velegriaki A, Kalogera A. Treatment of disseminated aspergillosis with voriconazole/liposomal amphotericin B in a child with leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 1003-1004.
5. Azzola A, Passweg JR, Habicht JM, Bubendorf L, Tamm M, Gratwohl A, Eich G. Use of lung resection and voriconazole for successful treatment of invasive pulmonary *Aspergillus ustus* infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4805-4808.
6. Bethge WA, Schmalzing M, Stuhler G, Schumacher U, Krober SM, Horger M, Einsele H, Kanz L, Hebart H. Mucormycoses in patients with hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* 2005; 90: ECR22 [documento electrónico].
7. Bigley VH, Duarte RF, Gosling RD, Kibbler CC, Seaton S, Potter M. *Fusarium dimerum* infection in a stem cell transplant recipient treated successfully with voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 815-817.
8. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-989.
9. Consigny S, Dhedin N, Detry A, Choquet S, Leblond V, Chosidow O. Successful voriconazole treatment of disseminated *Fusarium* infection in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 311-313.
10. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastie JN, Chehata S, Castaigne S, Kuentz M, Bretagne S, Ribaud P. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 943-948.
11. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1524-1528.
12. Denning DW. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1997; 12: 1147-1201.
13. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-571.
14. Girmenia C, Pagano L, Corvatta L, Mele L, del Favero A, Martino P. The epidemiology of fusariosis in patients with haematological diseases. GIMEMA Infection Programme. *Br J Haematol* 2000; 11: 272-276.

15. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
16. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
17. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 743-746.
18. Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori Si S, Hori A, Kashima T, Kanda Y, Takaue Y, Sakamaki H, Hirai H, Yoneyama A, Mutou Y. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-46.
19. Kauffman CA. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 588-590.
20. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical? *N Engl J Med* 2004; 351: 1445-1447.
21. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 171-172.
22. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, Safdar A, Kantarjian H, Champlin R, Walsh TJ, Raad II. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1360.
23. La Nasa G, Littera R, Maccioni A, Ledda A, Vacca A, Contu L. Voriconazole for the treatment of disseminated nodular cutaneous aspergillosis in a patient affected by acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004; 5: 178-180.
24. Lass-Flörl C, Fille M, Günsilius E, Gastl G, Nachbar D. Disseminated infection with *Prototheca zopfii* after unrelated stem cell transplantation for leukemia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4907-4908.
25. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, Freund M, Kropshofer G, Dierich MP, Nachbar D. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol* 2005; 131: 201-207.
26. Lin S, Schranz J, Teutsch S. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366.
27. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-316.
28. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomas JF, de la Cámara R, Vázquez L, Jarque I, Prieto E, Sastre JL, Gadea I, Pemán J, Sierra J. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 335-341.
29. Mattei D, Mordini N, Lo Nigro C, Gallamini A, Osenda M, Pugno F, Viscoli C. Successful treatment of *Acremonium* fungemia with voriconazole. *Mycoses* 2003; 46: 511-514.
30. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 641-647.
31. Miyakis S, Velegraki A, Delikou S, Parcharidou A, Papadakis V, Kitra V, Papadatos I, Polychronopoulou S. Invasive *Acremonium strictum* infection in a bone marrow transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 273-275.
32. Oren I. Breakthrough zygomycosis during empirical voriconazole therapy in febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 770-771.
33. Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, Buelli M, Picardi M, Allione B, Corvatta L, D'Antonio D, Montillo M, Melillo L, Chierichini A, Cenacchi A, Tonso A, Cudillo L, Candoni A, Savignano C, Bonini A, Martino P, Del Favero A; GIMEMA Infection Program; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica* 2001; 86: 862-870.
34. Panagopoulou P, Filioti J, Farmaki E, Maloukou A, Roilides E. Filamentous fungi in a tertiary care hospital: environmental surveillance and susceptibility to antifungal drugs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 60-67.
35. Pavie J, Lacroix C, Hermoso DG, Robin M, Ferry C, Bergeron A, Feuilhade M, Dromer F, Gluckman E, Molina JM, Ribaud P. Breakthrough disseminated *Aspergillus ustus* infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole or caspofungin prophylaxis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4902-4904.
36. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-1131.
37. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-653.
38. Sagnelli C, Fumagalli L, Prigitano A, Baccari P, Magnani P, Lazzarin A. Successful voriconazole therapy of disseminated *Fusarium verticillioides* infection in an immunocompromised patient receiving chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 796-798.
39. Saitoh T, Matsushima T, Shimizu H, Yokohama A, Irisawa H, Handa H, Tsukamoto N, Karasawa M, Nojima Y, Murakami H. Successful treatment with voriconazole of *Aspergillus* meningitis in a patient with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2007; en prensa.
40. Salavert M, Jarque I, Pemán J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínicoterapéuticas. *Enf Infect Microbiol Clin* 2006; 24 (Supl. 1): 36-45.
41. Sanz MA, Jarque I, Salavert M, Pemán J. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. and Zygomycetes. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Supl. 7): 2-6.
42. Siwek GT, Pfaller MA, Polgreen PM, Cobb S, Hoth P, Magalhães-Silverman M, Diekema DJ. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 209-212.
43. Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, Paolini S, Arpinati M, Bonifazi F, Giannini B, Agostinelli C, Baccarani M, Ricci P. Successful treatment of disseminated fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect* 2006; 53: e243-e246.
44. Steinbach WJ, Benjamin DK, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, Lionakis MS, Torres HA, Jafri H, Walsh TJ. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 192-198.
45. Strasfeld L, Weinstock DM. Antifungal prophylaxis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: current issues and new agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 457-468.
46. Trifilio SM, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, Singhal S, Williams S, Winter J, Tallman M, Gordon L, Frankfurt O, Evens A, Mehta J. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532-1535.
47. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, McKoy JM, Parada J, Mehta J, Chamilos G, Palella F, Kennedy L, Mullane K, Tallman MS, Evens A, Scheetz MH, Blum W, Kontoyiannis DP. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 425-429.
48. Vagace JM, Sanz-Rodríguez C, Casado MS, Alonso N, Garcia-Dominguez M, Garcia de la Liana F, Zarallo L, Fajardo M, Bajo R. Resolution of disseminated fusariosis in a child with acute leukemia treated with combined antifungal therapy: a case report. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 40.
49. van Well GT, van Groenigen I, Debets-Ossenkopp YJ, van Furth AM, Zwaan CM. Zygomycete infection following voriconazole prophylaxis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 594.
50. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Méchinaud F, Morineau N, Mahé B, Chevallier P, Guillaume T, Dubruille V, Harousseau JL, Milpied N. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e35-e37.
51. Vincent AL, Cabrero JE, Greene JN, Sandin RL. Successful voriconazole therapy of disseminated *Fusarium solani* in the brain of a neutropenic cancer patient. *Cancer Control* 2003; 10: 414-419.
52. Wandroo F, Stableforth P, Hasan Y. *Aspergillus* brain abscess in a patient with acute myeloid leukaemia successfully treated with voriconazole. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 130-133.
53. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-234.
54. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1732-1738.