



El papel del voriconazol en el tratamiento de las micosis emergentes

F. Javier Pastor y Josep Guarro

Unitat de Microbiologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, 43201 Reus, España

Resumen El voriconazol es un antifúngico de amplio espectro perteneciente al grupo de los triazoles. Recientemente recomendado en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos, ha demostrado poseer una buena eficacia clínica en infecciones causadas por especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*, y sobre hongos filamentosos oportunistas emergentes tales como *Aspergillus terreus*, *Fusarium*, y *Scedosporium*, así como frente a especies fúngicas de menor incidencia clínica.

Palabras clave Voriconazol, Micosis emergentes, *Candida* spp. diferentes de *Candida albicans*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Aspergillus terreus*.

The role of voriconazole in the treatment of emerging mycoses

Summary Voriconazole is a broad-spectrum antifungal drug belonging to triazoles class. Recently, it has been recommended for the treatment of invasive candidiasis in non neutropenic patients. In addition, this drug has showed clinical efficacy in the treatment of fungal infections caused by *Candida* species other than *Candida albicans*, and also in several other infections caused by less common fungi, such as *Aspergillus terreus*, *Fusarium* and *Scedosporium*.

Key words Voriconazole, emerging mycoses, *Candida* spp. other than *Candida albicans*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Aspergillus terreus*.

El aumento de la incidencia de las denominadas micosis emergentes y, en muchos casos, de la resistencia de los hongos causantes de las mismas a los tratamientos clásicos, justifica la revisión de los datos referentes a las terapias con nuevos antifúngicos. Hemos revisado la eficacia clínica del voriconazol frente a las infecciones producidas por especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*, *Aspergillus terreus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces lilacinus*, y otros hongos de menor incidencia clínica, de difícil tratamiento debido a su frecuente resistencia a los antifúngicos y a las características de los pacientes.

Especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*

Las levaduras del género *Candida* ocupan, en orden de frecuencia, el cuarto lugar como causa de infección invasiva en el ámbito hospitalario [35] y el tercero en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos [82]. La mayor parte de los datos referentes a la incidencia de candidemia proceden de EE.UU., sin embargo, en una reciente revisión se compara la incidencia de esta infección entre EE.UU. y varios países europeos [62]. *Candida albicans* sigue siendo la especie más frecuentemente aislada en todos los países (aprox. 66% de todas las especies), aunque se registra un descenso mundial de su frecuencia entre 1997 y 2003 [63]. La epidemiología de las infecciones por especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans* parece seguir un patrón inverso entre EE.UU. y la mayoría de países participantes en estudios multicéntricos. Por una parte la incidencia de las infecciones invasivas por *Candida glabrata* ha experimentado un espectacular aumento en EE.UU. (20-24% de los aislamientos de *Candida*), mientras que por otra ha descendido en América Latina, Europa, Asia y región del Pacífico [62]. Precisamente en estas últimas áreas geográficas, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* han pasado a ser las especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans* causantes de candidemia más frecuentes. La incidencia de infecciones

Dirección para correspondencia:

Dr. Josep Guarro
Unitat de Microbiologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat Rovira i Virgili
43201 Reus, España
Tel.: (+34) 977759359
Fax: (+34) 977759322
E-mail: josep.guarro@urv.cat

invasivas por *Candida krusei* se mantiene sin variaciones, mientras que *Candida guilliermondii*, *Candida rugosa*, *Candida inconspicua* y *Candida norvegensis* han aumentado en determinados países [62]. Dichas variaciones epidemiológicas se reflejan en la terapia. Los antifúngicos de primera línea recomendados actualmente para el tratamiento de las candidemias son la anfotericina B, en formulación tradicional o lipídica, el fluconazol, el voriconazol, la caspofungina y la micafungina [74]. El uso de la anfotericina B desoxicolato viene limitado por su nefrotoxicidad, especialmente en pacientes de alto riesgo [60]. Otros inconvenientes importantes aparte de la existencia de cepas de *C. albicans* resistentes a dicho antifúngico [3], son la ausencia de actividad frente a *C. rugosa* [11,62], y la resistencia secundaria que presenta *Candida lusitanae* [48]. Por otra parte la actividad de la anfotericina B es menor frente a *C. glabrata* y *C. krusei*, que frente a *C. albicans* [62], lo que implica el uso de dosis más elevadas en el tratamiento de las infecciones producidas por estas especies [74].

El fluconazol ha demostrado ser tan eficaz como la anfotericina B en el tratamiento de las candidemias en pacientes no neutropénicos, siendo el coste del tratamiento muy inferior al de otros antifúngicos [74]. Sin embargo, *C. krusei*, *C. inconspicua*, y *C. norvegensis* son intrínsecamente resistentes al fluconazol, y las tasas de resistencia de *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, y *Candida famata* son elevadas [62].

Las equinocandinas constituyen una excelente alternativa terapéutica para el tratamiento de la candidiasis diseminada, si bien *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* presentan un patrón de sensibilidad disminuida a estos antifúngicos, y recientemente se ha descrito la aparición de resistencias a la caspofungina durante el tratamiento con este antifúngico en infecciones producidas por cepas de *C. albicans*, *C. glabrata*, y *C. parapsilosis* resistentes así mismo a los azoles [62].

El voriconazol ha sido recientemente admitido para el tratamiento de las candidemias en pacientes no neutropénicos. Su eficacia ha sido comparada a la de la terapia estándar con anfotericina B, seguida o no de fluconazol, en dichos procesos, obteniéndose tasas similares de curación, supervivencia y esterilización de los hemocultivos, con ambas pautas terapéuticas [38]. La actividad in vitro del voriconazol frente a *Candida* es superior a la del fluconazol [14,64], lo cual pudo sugerir inicialmente su potencial eficacia sobre las especies de *Candida* con sensibilidad disminuida al fluconazol, como es el caso de *C. glabrata*. Sin embargo, es bien conocida la existencia de cepas de *C. glabrata* que presentan resistencia cruzada entre el fluconazol y los nuevos triazoles, traducida clínicamente por el fracaso terapéutico del voriconazol en infecciones producidas por dichas cepas [46,58]. La resistencia cruzada entre el fluconazol y los nuevos triazoles, no aparece en *C. krusei*, especie frente a la cual el voriconazol ha demostrado una buena eficacia clínica [38,46,55,73]. Así mismo, el estudio comparativo con la terapia estándar pone de manifiesto la superior eficacia clínica del voriconazol en pacientes infectados por *C. tropicalis*, respecto a la obtenida con la anfotericina B y el fluconazol [38]. Para algunos autores el voriconazol es un fármaco útil en el tratamiento de infecciones poco severas, debiendo utilizarse las equinocandinas en los casos más graves [26]. Otros autores sugieren la necesidad de efectuar estudios clínicos comparativos entre el voriconazol y las equinocandinas en el tratamiento de las candidiasis invasivas en general, y particularmente en las producidas por *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, para poder determinar el papel real del voriconazol en el control de las candidemias [73].

Aspergillus terreus

Aspergillus terreus es causa de infecciones oportunistas de incidencia creciente en pacientes inmunodeficientes, lo cual probablemente condiciona una tasa de mortalidad más elevada que la producida por otras especies del género [76]. Dicha especie está asociada con mayor frecuencia a infecciones fúngicas invasivas que otras especies de *Aspergillus* [76]. Otra característica importante de *A. terreus* es su resistencia a la anfotericina B tanto in vitro como in vivo, lo cual dificulta el tratamiento y agrava el pronóstico de las infecciones causadas por este hongo. Existen pocos datos acerca del tratamiento y de la evolución de los pacientes de aspergilosis invasiva producida por *A. terreus*; sin embargo, parece evidente la eficacia clínica del voriconazol. En el análisis retrospectivo de 83 pacientes efectuado por Steinbach et al. [76] se pone de manifiesto que el porcentaje global de respuesta clínica al tratamiento con voriconazol fue del 47,1%, correspondiendo un 20,6% a respuesta completa, un 11,8% a respuesta parcial, y un 14,7% a estabilización del proceso. Por el contrario la respuesta global de los pacientes tratados con otros antifúngicos, tales como anfotericina B, itraconazol, caspofungina, o posaconazol, fue tan solo del 32,6%, obteniéndose una respuesta completa o parcial en un 12,2% y en un 10,2% de los casos, respectivamente. Del mismo estudio se desprende que la tasa de supervivencia fue más elevada en aquellos pacientes a los que se administró voriconazol como tratamiento primario, respecto a los que les fue administrado como segundo o tercer antifúngico. Resultados similares se desprenden del estudio de Lass-Flörl et al. [39], en el que, aunque con un número considerablemente menor de casos estudiados, el tratamiento con voriconazol o con la combinación del mismo con caspofungina dio lugar al mayor porcentaje de respuestas clínicas (100%). La administración oral de voriconazol da lugar a concentraciones en humor vítreo y en humor acuoso que alcanzan los valores de la CMI90 para *Aspergillus* [29], pudiendo constituir una alternativa a la administración intravítrea o a la tópica en las infecciones oculares producidas por este hongo [40]. A pesar del escaso número de casos descritos, la administración intravítrea de voriconazol parece constituir una interesante opción terapéutica en los casos de endoftalmítis por *A. terreus* [37,49]. Un aspecto interesante del voriconazol es que, a diferencia de lo que ocurre con la anfotericina B y otros triazoles, existe una relación lineal entre su dosificación y los niveles obtenidos en el espacio subaracnoideo [44], obteniéndose concentraciones similares a la CMI90 obtenida frente a diversos hongos patógenos [40]. Por ello el voriconazol puede ser considerado como el antifúngico más útil para el tratamiento de infecciones del SNC, habiendo demostrado su eficacia en casos de aspergilosis cerebral o meníngea [17,42,45,70,78,80,81].

Fusarium spp.

Un problema importante de las infecciones por *Fusarium* es su elevada tasa de resistencia generalizada a los antifúngicos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones invasivas en el paciente inmunodeficiente. Para la curación de dichos pacientes la recuperación de la mielosupresión suele ser fundamental e independiente del tratamiento antifúngico administrado. La terapia con anfotericina B se asocia a tasas de mortalidad del 50%, e incluso superiores al 70% [4,53]. Las tasas de supervivencia en series de pacientes con fusariosis invasiva tratados con voriconazol se sitúan entre el 45,5% y el 66% [2,61]

y son varios los casos clínicos publicados en que se ha demostrado la eficacia clínica de la monoterapia con voriconazol [12,67,69] o con este antifúngico asociado a la anfotericina B [28,31,75]. Sin embargo, estos datos tienen que ser tomados con cautela ya que también se ha descrito algún caso de fusariosis en pacientes de leucemia aguda sometidos a profilaxis con voriconazol [13]. A diferencia de lo que ocurre con las queratitis por *Aspergillus*, en las producidas por *Fusarium* parece necesario recurrir al tratamiento tóxico y al sistémico para obtener buenos resultados clínicos con dicho antifúngico [36,66].

Scedosporium spp.

Scedosporium apiospermum y *Scedosporium prolificans* afectan a pacientes inmunodeficientes, causando aproximadamente el 25% de las infecciones producidas por hongos filamentosos distintos a *Aspergillus* en receptores de trasplantes de órganos [27, 33], hallándose entre las micosis de más difícil tratamiento dada la frecuencia de diseminación de la infección, la inmunosupresión de los pacientes y la resistencia a los antifúngicos expresada especialmente por *S. prolificans* [34]. Un estudio reciente sobre la sensibilidad in vitro de seis nuevas especies integrantes del complejo *Pseudallescheria boydii*, ha puesto en evidencia la variabilidad interespecífica de la actividad del voriconazol, siendo *Scedosporium aurantiacum* la especie más resistente al mismo [23]. La respuesta global positiva al voriconazol de las infecciones por *Scedosporium* se cifra en un 30% [61]. El estudio pormenorizado por especies demuestra que esta tasa se eleva al 63% en las infecciones producidas por *S. apiospermum* mientras que es de un 29% en las causadas por *S. prolificans* [79], concordando con los estudios de sensibilidad in vitro que demuestran una mayor actividad del voriconazol, respecto a otros azoles, sobre *S. apiospermum*, y una sensibilidad disminuida de *S. prolificans* a este antifúngico [19,20]. Estos datos se confirman en pacientes receptores de trasplantes en los que se obtuvo una tasa global de supervivencia significativamente superior de los tratados con voriconazol, con respecto a los tratados con anfotericina B o itraconazol. En los pacientes infectados por *S. apiospermum* tratados con voriconazol la tasa de supervivencia fue superior, aunque no significativamente, a la de los tratados con anfotericina B. Trece pacientes infectados por *S. prolificans* fueron tratados con anfotericina B, falleciendo once de ellos, mientras que de tres pacientes tratados con voriconazol falleció uno [33]. En la casuística de Díaz Pedroche et al. [18], en los cinco pacientes infectados por *S. apiospermum*, la terapia con voriconazol dio lugar a una respuesta favorable, completa en tres de ellos y parcial en los dos restantes, mientras que fracasó en el único paciente infectado por *S. prolificans*. En el caso de *S. apiospermum*, son varios los casos clínicos en que se ha descrito la eficacia clínica del voriconazol en el tratamiento de infecciones diseminadas [16,24,50] y localizadas [10,21,65] destacando las infecciones de SNC [8,51,52] y las oculares [5,54,72]. La eficacia del voriconazol ha sido comprobada experimentalmente en el tratamiento de la infección sistémica por *S. apiospermum* en el ratón neutropénico y en el cobaya [6,7]. Son también varios los casos clínicos publicados en los que se ha demostrado la eficacia del voriconazol, generalmente asociado a la terbinafina o a la caspofungina, en el tratamiento de infecciones causadas por *S. prolificans* [15,25,32,41,77].

Paecilomyces lilacinus

Este hongo es un patógeno oportunista emergente causante de graves infecciones oculares, cutáneas y/o subcutáneas y, en menor proporción, de distintas localizaciones incluida la sanguínea [59]. La corrección de los factores predisponentes, como la neutropenia, y la cirugía junto a la terapia con antifúngicos suelen ser necesarios para el éxito en el tratamiento de estas infecciones. *P. lilacinus* suele presentar escasa sensibilidad in vitro a los antifúngicos convencionales y una respuesta variable frente a los nuevos triazoles [59]. A pesar del escaso número de casos documentados, el voriconazol ha demostrado una eficacia elevada en el tratamiento de las oculomycosis por *P. lilacinus*, obteniéndose la curación en cuatro de cinco casos, en uno de ellos asociado a la terbinafina [1,22,56]. Así mismo, en los tres únicos casos documentados de paecilomycosis cutánea/subcutánea en que se ha utilizado el tratamiento con voriconazol, se ha obtenido la curación del proceso en todos ellos [9,30,47].

Otras especies fúngicas oportunistas

A pesar del escaso número de casos publicados, las infecciones producidas por otros hongos oportunistas pueden ser tributarias del tratamiento con voriconazol. La eficacia clínica de este antifúngico parece demostrada en las infecciones por *Penicillium marneffeii*, *Bipolaris* spp., y *Exophiala* spp. [61]. Solamente se han publicado cuatro casos de infecciones por *Alternaria* spp. tratadas con voriconazol, obteniéndose la curación en uno de los dos casos de afectación cutánea [43], y en los dos de afectación ocular [5, 57]. Los escasos datos clínicos publicados ponen de manifiesto el potencial terapéutico del voriconazol en el tratamiento de la criptococosis cerebral y meníngea [44,61,68]. Recientemente, dicho potencial ha resultado avalado experimentalmente en un modelo de infección intracerebral en el ratón [71].

Conclusiones

El voriconazol constituye una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la candidiasis producida por *C. krusei* y *C. tropicalis*, y posiblemente de la producida por *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis*. Las tasas globales de eficacia clínica frente a otras micosis emergentes se estiman en aproximadamente un 50% en el tratamiento de las infecciones producidas por *Aspergillus terreus*, *Fusarium* spp., y *Scedosporium apiospermum* y cerca de un 30% en el de las causadas por *S. prolificans*. Aunque con todos estos hongos el éxito del tratamiento está estrechamente ligado al estado inmunitario del paciente. A su vez el voriconazol ha mostrado una gran eficacia en el tratamiento de las infecciones causadas por especies fúngicas de baja incidencia, tales como *Alternaria* spp., *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium marneffeii*, *Bipolaris* spp., y *Exophiala* spp.. Por su farmacocinética, el voriconazol es potencialmente útil en el tratamiento de las oculomycosis por *A. terreus*, *Fusarium* spp., *S. apiospermum* y *Alternaria* spp., y de las infecciones del SNC causadas por *Aspergillus*, *Scedosporium*, y *Cryptococcus*.

Bibliografía

1. Anderson KL, Mitra S, Salouti R, Pham TA, Taylor HR. Fungal keratitis caused by *Paecilomyces lilacinus* associated with a retained intracorneal hair. *Cornea* 2004; 23: 516-521.
2. Baden LR, Katz JT, Fishman JA, Koziol C, DelVecchio A, Doran M, Rubin RH. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation* 2003; 76: 1632-1637.
3. Bignonat E, Molepo J, Pujol C, Soll DR, Pfaller MA. Clade-related amphotericin B resistance among South African *Candida albicans* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53: 29-31.
4. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997; 90: 999-1008.
5. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 151-153.
6. Capilla J, Guarro J. Correlation between in vitro susceptibility of *Scedosporium apiospermum* to voriconazole and in vivo outcome of scedosporiosis in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4009-4011.
7. Capilla J, Serena C, Pastor FJ, Ortoneda M, Guarro J. Efficacy of voriconazole in treatment of systemic scedosporiosis in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3976-3978.
8. Chakraborty A, Workman MR, Bullock PR. *Scedosporium apiospermum* brain abscess treated with surgery and voriconazole. *J Neurosurg* 2005; 103 (1 Suppl): 83-87.
9. Chandener J, Ledu S, Machet MC, Prudhomme A, Bastides F, Bacq Y, Chandener B, Barrabes A, Machet L, Richard-Lenoble D. Prise en charge d'un cas de paecilomycose à *Paecilomyces lilacinus*: apport de l'antifongogramme, guérison par chirurgie et voriconazole. *J Mycol Med* 2004; 14: 134-136.
10. Chaney S, Gopalan R, Berggren RE. Pulmonary *Pseudallescheria boydii* infection with cutaneous zygomycosis after near drowning. *South Med J* 2004; 97: 683-687.
11. Colombo AL, Melo ASA, Rosas RFC, Salomao R, Briones M, Hollis RJ, Messer SA, Pfaller MA. Outbreak of *Candida rugosa* candidemia: an emerging pathogen that may be refractory to amphotericin B therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46: 253-257.
12. Consigny S, Dhedin N, Datry 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.
13. Cudillo L, Girmenia C, Santilli S, Picardi A, Dentamaro T, Tendas A, de Fabritiis P. Breakthrough fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1212-1213.
14. Cuenca-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Salvado M, Warnock DW, Pahissa A, Rodríguez-Tudela JL on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 194-199.
15. Dalton PA, Munckhof WJ, Walters DW. *Scedosporium prolificans*: an uncommon cause of septic arthritis. *ANZ J Surg* 2006; 76: 661-663.
16. Dan M, Mereuta AI, Burcoveanu C. Disseminated infections due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with anaplastic large cell lymphoma. A case study. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi* 2005; 109: 638-641.
17. 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.
18. Diaz Pedroche C, Cisneros JM, Lumbreras C, Aguado JM; Grupo Clínico Español de Estudio de Voriconazol. Tratamiento con voriconazol de las infecciones fúngicas invasoras. Evaluación de la experiencia del uso compasivo de voriconazol en España. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18: 149-158.
19. Espinel-Ingroff A. In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliceous and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 954-958.
20. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia* 2001; 150: 101-115.
21. Farina C, Gotti E, Suter F, Goglio A. *Scedosporium apiospermum* soft-tissue infection: a case report and review of kidney transplant literature. *Transplant Proc* 2006; 38: 1333-1335.
22. Garbino J, Ondrusova A, Baligvo E, Lew D, Bouchuiguir-Wafa K, Rohner P. Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* endophthalmitis with voriconazole. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 701-703.
23. Gilgado F, Serena C, Cano J, Gené J, Guarro J. Antifungal susceptibilities of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4211-4213.
24. Girmenia C, Luzzi G, Monaco M, Martino P. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1436-1438.
25. Gosbell IB, Toumasatos V, Yong J, Kuo RS, Ellis DH, Perrie RC. Cure of orthopedic infection with *Scedosporium prolificans*, using voriconazole plus terbinafine, without the need for radical surgery. *Mycoses* 2003; 46: 233-236.
26. Graybill JR. Voriconazole for candidosis: an important addition? *Lancet* 2005; 366: 1413-1414.
27. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horrè R, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca Estrella M, Berenguer J, de Hoog GS. *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. *Med Mycol* 2006; 44: 295-327.
28. Guzman-Cottrill JA, Zheng X, Chadwick EG. *Fusarium solani* endocarditis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1059-1061.
29. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, Prince RA. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 42-47.
30. Hilmarsdottir I, Thorsteinsson SB, Asmundsson P, Bodvarsson M, Arnadottir M. Cutaneous infection caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient: treatment with voriconazole. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 331-332.
31. Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JG. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? *Mycoses* 2007; 50: 227-231.
32. Howden BP, Slavin MA, Schwarer AP, Mijch AM. Successful control of disseminated *Scedosporium prolificans* infection with a combination of voriconazole and terbinafine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 111-113.
33. Husain S, Alexander B, Munoz P, Avery RK, Houston S, Pruett T, Jacobs R, Dominguez EA, Tollemar JG, Baumgarten K, Yu CM, Wagener MM, Linden P, Kusne S, Singh N. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-*Aspergillus* mycelial fungi. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 221-229.
34. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 89-99.
35. Kauffman CA. Fungal infections. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 35-40.
36. Klont RR, Eggink CA, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Successful treatment of *Fusarium* keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e110-112.
37. Kramer M, Kramer MR, Blau H, Bishara J, Axer-Siegel R, Weinberger D. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous *Aspergillus* endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1184-1186.
38. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LWP, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hiltion F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366: 1435-1442.
39. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, Freund M, Kropshofer G, Dierich MP, Nachbaur D. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single center experience. *Br J Haematol* 2005; 131: 201-207.
40. Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 274-284.
41. Li JYZ, Yong TY, Grove DI, Coates PTH. Successful control of *Scedosporium prolificans* septic arthritis and probable osteomyelitis without radical surgery in a long-term renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2007; doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00240.x.
42. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case fatality rate: systemic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366.
43. Luque P, García-Gil FA, Larraga J, Jiménez B, Tomé-Zelaya E, Serrano MT, Barrao ME. Treatment of cutaneous infection by *Alternaria alternata* with voriconazole in a liver transplant patient. *Transplant Proc* 2006; 38:2514-2515.
44. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 728-732.
45. Machetti M, Zotti M, Veroni L. Antigen detection in the diagnosis and management of a patient with a probable cerebral aspergillosis treated with voriconazole. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 140-144.

46. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 529-535.
47. Martin CA, Roberts S, Greenberg RN. Voriconazole treatment of disseminated *Paecilomyces* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 78-81.
48. Miller NS, Dick JD, Merz WG. Phenotypic switching in *Candida lusitanae* on copper sulfate indicator agar: association with amphotericin B resistance and filamentation. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1536-1539.
49. Moïnfar N, Smiddy WE, Miller D, Miller D, Herschel K. Posttraumatic *Aspergillus terreus* endophthalmitis masquerading as dispersed lens fragments. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 739-740.
50. Muñoz P, Marin M, Tornero P. Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1499-1501.
51. Mursch K, Trnovec S, Ratz H, Hammer D, Horre R, Klinghammer A, de Hoog S, Behnke-Mursch J. Successful treatment of multiple *Pseudallescheria boydii* brain abscesses and ventriculitis/ependymitis in a 2-year-old child after a near-drowning episode. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 189-192.
52. Nesky MA, McDougal C, Peacock JE. *Pseudallescheria boydii* brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 673-677.
53. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabaos P, Costa S, Voltarelli JC, Colombo AL, Imhof A, Pasquin R, Maiolino A, Souza CA, Anaissie E. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1237-1242.
54. Nulens E, Eggink C, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij E. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2261-2264.
55. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AML, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 651-655.
56. O'Sullivan MVN, Withby M, Hirst LW, Apel AJG, Ellis D. Outcome of *Paecilomyces* species ophthalmic infections treated with systemic voriconazole. Washington, 43rd ICAAC, 2003. Abstract N°: M-972.
57. Ozbek Z, Kang S, Sivalingam J, Rapuano C, Cohen E, Hammersmith K. Voriconazole in the management of *Alternaria* keratitis. *Cornea* 2006; 25: 242-244.
58. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1740-1743.
59. Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 948-960.
60. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366: 1013-1025.
61. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schiama 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.
62. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-163.
63. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, Tiraboschi N, Nagy E, Gibbs DL, and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeasts species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5848-5859.
64. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Rice C, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 201-205.
65. Porte L, Khatibi S, Hajj LE, Cassaing S, Berry A, Massip P, Linas MD, Magnaval JF, Sans N, Marchou B. *Scedosporium apiospermum* mycetoma with bone involvement successfully treated with voriconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 891-894.
66. Reis A, Sundmacher R, Tintelnot K, Agostini H, Jensen HE, Althaus C. Successful treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal agent voriconazole. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 932-933.
67. Rodriguez CA, Luján-Zilbermann J, Woodard P, Andreansky M, Adderson EE. Successful treatment of disseminated fusariosis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 411-412.
68. Sabbatani S, Manfredi R, Pavoni M, Consales A, Chiodo F. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic HIV-negative patient, after fluconazole failure. *Mycopathologia* 2004; 158: 165-171.
69. 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.
70. Schwartz S, Milatovic D, Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 97: 663-665.
71. Serena C, Pastor FJ, Mariné M, Rodríguez MM, Guarro J. Efficacy of voriconazole in a murine model of cryptococcal central nervous system infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 162-165.
72. Shankar S, Biswas J, Gopal L, Bagyalakshmi R, Therese L, Borse NJ. Anterior chamber exudative mass due to *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent individual. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 226-227.
73. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1060-1068.
74. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 244-251.
75. 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.
76. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, 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.
77. Steinbach WJ, Schell WA, Miller JL, Perfect JR. *Scedosporium prolificans* osteomyelitis in an immunocompetent child treated with voriconazole and caspofungin, as well as locally applied polyhexamethylene biguanide. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3981-3985.
78. Tattevin P, Bruneel F, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, Wolff M, regnier B. Successful treatment of brain aspergillosis with voriconazole. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 928-931.
79. Torre-Cisneros J, Gonzalez-Ruiz A, Hodges MR, Lutsar I. Voriconazole (VORI) for the treatment of *S. apiospermum* and *S. prolificans* infection. New Orleans, 38th Annual Meeting of the IDSA, 2000. Abstract N°: 305.
80. Verweij PE, Brinkman K, Kremer HP, Kullberg BJ, Meis JF. *Aspergillus meningitis*: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1186-1189.
81. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll AH, Perfect JR. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 240-248.
82. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-317.