

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS: ¿A QUIÉNES, CUÁNDO Y CON QUÉ?

FABIÁN HERRERA<sup>1</sup>, CLAUDIA SALGUEIRA<sup>2</sup>, PATRICIA COSTANTINI<sup>3</sup>, ROSANA JORDÁN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), <sup>2</sup>Servicio de Infectología, Sanatorio Trinidad Mitre, Sanatorio Anchorena, <sup>3</sup>Departamento de Infectología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, <sup>4</sup>Servicio de Infectología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) constituyen una de las principales complicaciones infecciosas en pacientes oncohematológicos y con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), ocasionando alta morbimortalidad e incrementando significativamente los costos de atención y la estadía hospitalaria. La epidemiología de las IFI ha cambiado en las últimas décadas, siendo los hongos filamentosos, particularmente *Aspergillus* spp., los principales agentes etiológicos. Existen múltiples factores de riesgo para una IFI; pero la neutropenia profunda y prolongada, y la inmunodeficiencia celular severa siguen siendo los más importantes. Por este motivo, la población de mayor riesgo la constituyen los pacientes con leucemias agudas, mielodisplasias y TCPH alogénicos con enfermedad injerto contra huésped (EICH), en tratamiento con corticoides. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han demostrado que la profilaxis antifúngica primaria (PAF) reduce significativamente la incidencia de IFI, tanto de aquellas causadas por *Candida* spp. como por *Aspergillus* spp., la mortalidad relacionada a IFI y la mortalidad global en algunos grupos de pacientes. Asimismo, en enfermos de alto riesgo, en donde se espera una incidencia de IFI elevada, es una estrategia costo-efectiva. Varios antifúngicos han demostrado beneficio clínico y pueden utilizarse como estrategia de PAF en diferentes escenarios, presentando ventajas y desventajas que deben ser tenidas en cuenta al momento de indicar una PAF. Para esto, sociedades científicas nacionales e internacionales, han emitido recomendaciones de indicación de PAF. Se analizan los aspectos relacionados con la eficacia clínica de los diferentes antifúngicos según la población de riesgo, las potenciales desventajas, momento y forma de administración.

**Palabras clave:** profilaxis antifúngica, neutropenia, leucemia, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

**Abstract** *Primary antifungal prophylaxis in oncohematological patients: who, when, and with what?*

Invasive fungal infections (IFI) are among the main infectious complications in patients with hematological malignancies and with hematopoietic stem cell transplant (HSCT), causing high morbidity and mortality and significantly increasing the healthcare cost and hospital stay. The epidemiology of IFIs has changed in recent decades, with filamentous fungi, particularly *Aspergillus* spp., being the main etiological agents. There are multiple risk factors for having an IFI; however, the most important are profound and prolonged neutropenia and severe cellular immunodeficiency. For this reason, the population at greatest risk is made up of patients with acute leukemias, myelodysplasias and allogeneic HSCT with graft-versus-host disease (GVHD) treated with corticosteroids. Numerous randomized clinical trials and meta-analyses have shown that primary antifungal prophylaxis (AFP) significantly reduces the incidence of IFI, particularly those caused by *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., IFI-related mortality, and overall mortality in some group of patients. Likewise, in high-risk patients, where a high incidence of IFI is expected, it is a cost-effective strategy. Several antifungals have demonstrated clinical benefit. They can be used as a AFP strategy in different settings, presenting advantages and disadvantages that must be taken into account in each case. For this, national and international scientific societies have issued recommendations for the indication of AFP. Aspects related to the different antifungals' clinical efficacy are analyzed considering the population at risk, the potential disadvantages, timing, and form of administration.

**Key words:** antifungal prophylaxis, neutropenia, leukemia, hematopoietic stem cell transplants

**PUNTOS CLAVE**

- La profilaxis antifúngica primaria ha demostrado ser eficaz para reducir la incidencia de infecciones fúngicas invasoras en pacientes oncohematológicos y con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, como así también la mortalidad relacionada y global. La eficacia difiere según el antifúngico utilizado y el escenario clínico.
- En este artículo describimos la incidencia y poblaciones de riesgo de infección fúngica invasora, y analizamos la evidencia de eficacia clínica de los diferentes antifúngicos utilizados como profilaxis primaria, proveniente principalmente de estudios clínicos aleatorizados. Se describen las potenciales desventajas, tales como efectos adversos e interacciones y los cambios epidemiológicos.

La profilaxis antifúngica primaria (PAF) se utiliza en enfermos con neoplasias hematológicas y con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). El propósito de esta revisión, es actualizar aspectos epidemiológicos y de factores de riesgo de infecciones fúngicas invasoras (IFI) con su estratificación, potenciales desventajas del uso de PAF, momento y forma de administración, evidencia de la eficacia y fundamentos farmacocinéticos y microbiológicos que la justifican.

**Metodología empleada para la búsqueda**

Se realizó una búsqueda sistemática en *Medline*, *Pub-Med* y *Cochrane Library*. Se utilizaron palabras claves, términos MeSH, en idioma español-inglés en el período de búsqueda 1990-2020 en poblaciones de adultos. Los tipos de estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías, estudios observacionales, estudios de cohorte, estudios de farmacoeconomía, farmacocinética y estudios experimentales. Para el análisis de la evidencia clínica se focalizó principalmente en los estudios aleatorizados y en los metaanálisis.

Las IFI en pacientes oncohematológicos y con TCPH constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico por su alta incidencia, elevada morbimortalidad y altos costos para el sistema de salud. Por estos motivos, en las últimas décadas numerosos ensayos clínicos han evaluado la PAF como estrategia de prevención.

Si bien se ha demostrado la utilidad clínica de esta estrategia, la eficacia difiere según el antifúngico utilizado, al igual que los efectos adversos y las interacciones que estos pueden presentar con los diferentes fármacos que reciben estos pacientes. Asimismo, resulta muy importante estratificar el riesgo de IFI en general, y en particular ya sea para *Aspergillus* spp. y/o *Candida* spp., según la enfermedad de base y los diferentes factores de riesgo

que tenga cada paciente. Esto permitirá elegir la mejor estrategia de PAF.

A continuación describiremos los aspectos más trascendentes de los siguientes ítems:

- 1) La epidemiología y los factores de riesgo de IFI.
- 2) La evidencia sobre la eficacia de los diferentes antifúngicos que pueden emplearse para PAF, con sus potenciales desventajas.
- 3) Momento de inicio, duración, forma de administración y dosis.

**Fundamentos para el uso de profilaxis antifúngica**

La epidemiología de las IFI en pacientes oncohematológicos ha cambiado en las últimas décadas en diferentes regiones del mundo, observándose mayor incidencia de infecciones causadas por hongos filamentosos, particularmente *Aspergillus* spp. Tres estudios realizados en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) reflejan esta problemática. En el primer estudio, en una cohorte de 298 pacientes de Taiwan que no recibieron PAF, la incidencia de IFI probadas y probables fue de 10.7% (79% hongos filamentosos) y posibles de 23.8%<sup>1</sup>. En el segundo, en una cohorte multicéntrica de 881 pacientes de Italia, donde se utilizó alguna estrategia de PAF, la incidencia de IFI probadas y probables fue de 8.7% (70% hongos filamentosos) y posibles de 15%<sup>2</sup>. Finalmente, en una cohorte multicéntrica de 200 pacientes de la India, en la que todos recibieron PAF, mayormente con posaconazol, documentaron 8.5% de IFI probadas y probables (92% con galactomanano positivo) y 18% de IFI posibles<sup>3</sup>.

En pacientes receptores de TCPH ocurre algo similar. Tres estudios multicéntricos han documentado la incidencia acumulativa de IFI y su etiología durante el primer año postrasplante. El grupo italiano GITMO en 2014, documentó en 1858 pacientes con TCPH alogénico una incidencia acumulativa de IFI de 8.8%, correspondiendo a aspergilosis el 81% de los casos<sup>4</sup>. Habían recibido PAF el 94.5% y 20.7% de los pacientes, en los períodos pre y *postengraftment* respectivamente, y en su mayoría el antifúngico fue fluconazol. Por su parte el grupo de EE.UU. TRANSNET en 2010, que incluyó 15 820 pacientes, y un grupo multicéntrico de China en 2015, de 1401 pacientes, evaluaron la incidencia acumulativa de IFI según el tipo de trasplante. La incidencia en TCPH autólogo, TCPH relacionado idéntico, TCPH no relacionado y TCPH haploidéntico fue de: 1.2% y 3.5%, 5.8% y 4.3%, 7.7% y 12.8%, 8.1% y 13.2% respectivamente<sup>5, 6</sup>. Nuevamente, aspergilosis invasora fue la micosis más frecuente en un 43% y 70% de los casos respectivamente en ambos estudios. Cabe destacar que en pacientes con TCPH alogénico, la mayor proporción de los eventos de IFI ocurre en el período *postengraftment*, reflejando la rela-

ción con la inmunosupresión posTCPH, particularmente la presencia de EICH aguda y crónica y el uso de altas dosis de corticoides.

La mortalidad en pacientes con IFI sigue siendo elevada tanto en aquellos con LMA como con TCPH alogénico. No obstante, respecto de aspergilosis invasora, la mortalidad ha descendido en estos dos grupos desde 50% y 85% respectivamente en revisiones publicadas en 2001, hasta 20% en algunos estudios publicados en la última década<sup>7-10</sup>. Este descenso está relacionado por un lado a la introducción del tratamiento con voriconazol, que ha demostrado un impacto importante en la supervivencia comparada con anfotericina B, y por otro, a la implementación de metodologías de diagnóstico precoz de IFI, mediante tomografía computarizada de tórax y detección de antígenos de galactomanano. A diferencia de lo que ocurre con las aspergilosis invasoras, la mortalidad por candidiasis invasora, no ha descendido significativamente a lo largo de los años en pacientes con cáncer y TCPH. Un estudio de la EORTC, sobre 297 eventos de fungemia en pacientes con cáncer, en donde 90% fueron candidemias, documentó una mortalidad de 36% a las 4 semanas, sin mostrar diferencias significativas según la especie involucrada<sup>11</sup>. Desde otro punto de vista, la presencia de IFI tiene un impacto negativo sobre la evolución de la enfermedad de base, ya que disminuye significativamente la supervivencia libre de recaída de enfermedad, tanto en pacientes con LMA como con TCPH alogénico<sup>1, 12</sup>.

Finalmente, las IFI incrementan significativamente los costos de atención y la estadía hospitalaria, como lo muestran algunos estudios. Los costos en \$US y la prolongación de los días de internación para pacientes con IFI se calculan en \$US 55 400 y 19.2 días respectivamente<sup>13</sup>.

### Factores de riesgo y población que se beneficiaría con profilaxis antifúngica

El riesgo de IFI depende de varios factores: el estado de inmunosupresión, la presencia de daño orgánico, la exposición epidemiológica, eventos previos de IFI, la presencia de comorbilidades, infecciones virales y polimorfismos genéticos (Tabla 1). Si bien como se menciona existen múltiples factores de riesgo, la mayoría de las indicaciones de PAF primaria están determinadas por la presencia de neutropenia profunda y prolongada (pacientes con LMA en inducción y recaída tratadas con esquemas de quimioterapia con altas dosis de AraC + antraciclinas o esquema FLAG-IDA, TCPH alogénicos en *preengraftment* especialmente de donantes alternativos, TCPH autólogos en *preengraftment* con neutropenia prolongada y mucositis gastrointestinal, mielodisplasias y síndromes de fallo medular) o por la presencia de inmunodeficiencia celular profunda (TCPH alogénicos con EICH en tratamiento con corticoides).

TABLA 1.– Variables de riesgo para infección fúngica invasora

- |  |  |
|--|--|
| 1. Neutropenia prolongada                                    | - LMA en inducción o recaída   |
|  | - MD en tratamiento quimioterápico o inmunosupresor                      |
|  | - LLA en inducción o recaída   |
|  | - TCPH alogénico mieloablativo   |
|  | - TCPH con fallo del injerto   |
|  | - Síndromes de fallo medular   |
| 2. Inmunosupresión celular significativa                     | - TCPH alogénico no relacionado o HLA dispar                             |
|  | - EICH aguda y crónica   |
|  | - Drogas: corticoides, fludarabina, alemtuzumab, clofarabina, infliximab |
| 3. Inhibidores de tirosin-kinasa de Bruton y otras moléculas | - Ibrutinib  |
| 4. Infección fúngica invasora previa                         |  |
| 5. Alta exposición epidemiológica                            | - Habitaciones sin filtros HEPA  |
|  | - Construcciones o reformas edilicias                                    |
|  | - Ocupación: granjeros, jardineros, trabajadores de la construcción      |
| 6. Coinfecciones virales                                     | - Infección por citomegalovirus  |
|  | - Infección por virus respiratorios                                      |
|  | - Infección por SARS-CoV-2   |
| 7. Mucositis gastrointestinal                                |  |
| 8. Colonización de múltiples sitios por <i>Candida</i> spp.  |  |
| 9. Sobrecarga de hierro                                      |  |
| 10. Comorbilidades   | - Diabetes   |
|  | - EPOC   |
| 11. Polimorfismos genéticos                                  | - Dectina-1  |
|  | - Toll-like receptor 4   |
|  | - Genes del plasminógeno   |
|  | - Déficit de pentraxina 3  |

LMA: leucemia mieloblástica aguda; MD: mielodisplasia; LLA: leucemia linfoblástica aguda; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; EICH: enfermedad injerto contra huésped; HEPA: High Efficiency Particle Arresting; HLA: human leukocyte antigen

En los últimos años, han surgido nuevas estrategias de tratamiento para LMA como venetoclax combinado con agentes hipometilantes, que parecerían tener menor riesgo de IFI. No obstante, en el contexto de enfermedad en recaída o refractaria, y en pacientes no respondedores, el riesgo de IFI podría ser tan alto como el que presentan los esquemas convencionales, siendo también candidatos a recibir PAF<sup>14</sup>. Las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) que reciben tratamiento de inducción también constituyen un grupo de alto riesgo de IFI, como lo demuestran dos

estudios recientes realizados en Alemania e Italia. En el primero, realizado en 58 pacientes, se documentó una incidencia de IFI probadas y probables de 12.4% y posibles de 17.2%<sup>15</sup>. En el segundo, en una cohorte de 39 pacientes, se documentó una incidencia de aspergilosis invasora de 15.4%<sup>16</sup>. Los pacientes con LLA en tratamiento de inducción también son candidatos a recibir PAF; no obstante, la mejor estrategia no se encuentra claramente definida, debido a que dentro de los regímenes de tratamiento reciben usualmente vincristina, y por este motivo como será comentado luego, no pueden recibir azólicos.

Finalmente, han surgido moléculas inhibitoras de la tirosin-kinasa como el ibrutinib, que incrementan el riesgo de IFI, particularmente de aspergilosis. Los mecanismos involucrados responden a disfunción de los monocitos, polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos y a la alteración de los perfiles de citoquinas que participan en la inmunidad antifúngica, y no contemplan la neutropenia ni el déficit inmune celular cuantitativo<sup>17</sup>. Sin embargo, si alguno de estos factores está presente, el riesgo de IFI es aún mayor<sup>18</sup>. En algunas series pequeñas de pacientes tratados con ibrutinib por Linfoma primario del sistema nervioso central refractario, la incidencia de IFI fue mayor al 10%. A diferencia de esto, en series más grandes de pacientes tratados con ibrutinib por Leucemia linfocítica crónica y Linfoma No Hodgkin, muestran una incidencia variable de IFI, siendo menor al 5%<sup>19</sup>. Estos pacientes reciben usualmente ibrutinib por largos períodos de tiempo, inclusive años; por estas razones, la PAF en este escenario es motivo de debate, y aún no se encuentra recomendada.

Tomando parámetros clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de diferentes series, algunos expertos proponen una clasificación de riesgo, especialmente para IFI por hongos filamentosos, para definir la población que se beneficiará con una estrategia de PAF<sup>20, 21</sup> (Tabla 2). La PAF primaria se recomienda para pacientes de grupos de riesgo alto o intermedio, y en algunos pacientes de riesgo bajo, y está dirigida fundamentalmente a *Aspergillus* spp. y/o *Candida* spp. Con una incidencia de IFI menor o igual al 5% la implementación de PAF primaria ofrece mínimo beneficio y por lo tanto no está recomendada. Por el contrario, comienza a tener un beneficio clínico significativo con una incidencia de al menos un 6% al 8%, o un número necesario a tratar para prevenir una infección de 20 o menor<sup>22, 23</sup>. Varios estudios farmacoeconómicos realizados en diferentes países, demostraron que es una estrategia altamente costo-efectiva y costo-beneficiosa con una incidencia de IFI mayor del 10%, aún con la utilización de azólicos de segunda generación como posaconazol y voriconazol<sup>24, 25</sup>.

### Eficacia de la profilaxis antifúngica primaria y de las diferentes clases de antifúngicos

La eficacia de la PAF y de las diferentes clases de antifúngicos ha sido evaluada en múltiples ensayos aleatorizados y controlados en pacientes con TCPH alogénicos y autólogos, y en neutropénicos no trasplantados, fundamentalmente con LMA y mielodisplasias (MD). Asimismo,

TABLA 2.– Estratificación de riesgo de IFI por hongos filamentosos en leucemias agudas y mielodisplasias

	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
LMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inducción con factores de riesgo: Neutropenia al inicio, baja probabilidad de remisión completa, ≥ 65 años, disfunción pulmonar, score alto de mortalidad temprana.</li> <li>– Refractaria/ recaída</li> <li>– IFI previa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin Factores de riesgo alto o bajo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– &lt; 45 años</li> <li>– Primera inducción o consolidación sin factores de riesgo.</li> <li>– LMA M3 en tratamiento con ATRA o ATO</li> </ul>
LLA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ≥ 55 años</li> <li>– Altas dosis de corticoides</li> <li>– Inducción con regímenes intensivos en pediátricos</li> <li>– Refractaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 30-54 años</li> <li>– Inducción standard</li> <li>– Consolidación intensiva</li> <li>– Inhibidor de tirosin-kinasa (ITK) + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– &lt; 30 años</li> <li>– Quimioterapia de mantenimiento (remisión completa)</li> <li>– ITK + corticoides</li> </ul>
MD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azacitidina como salvataje luego de regímenes intensivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Primeros 2-3 ciclos con Azacitidina/ Decitabina</li> <li>– Azacitidina en 75 mg/m<sup>2</sup> × 7 días</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– MD sin tratamiento</li> </ul>

IFI: infección fúngica invasora; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; MD: mielodisplasias; ATRA: ácido trans-retinoico; ATO: trióxido de arsénico  
 Adaptado de referencias 20 y 21

se publicaron varios meta-análisis, de los cuales uno de los más extensos incluyó 31 estudios aleatorizados que compararon PAF contra placebo, no tratamiento y antifúngicos no sistémicos en pacientes oncohematológicos posquimioterapia y con TCPH. Se documentó que la PAF redujo la mortalidad global al final del tratamiento en un 16% (intervalo de confianza 95% [IC95%], 5% a 26%), y a los 30 días del tratamiento en un 21% (IC 95%, 8% a 32%). Asimismo, redujo las IFI documentadas en un 50% y la mortalidad relacionada a IFI en un 45%<sup>26</sup>.

Si bien está claro que hay prueba suficiente de la eficacia de la PAF, la misma varía según las diferentes clases de antifúngicos. A continuación, se describirán los resultados más trascendentes de los estudios más importantes.

### *Polienos*

Varias formulaciones de anfotericina B fueron evaluadas en estudios clínicos aleatorizados y controlados, con el objetivo de prevenir IFI y aspergilosis invasora.

### *Anfotericina B inhalatoria*

Anfotericina B deoxicolato (AmB-d) inhalatoria, en dosis de 10 mg cada 12 horas, fue evaluada en un estudio aleatorizado abierto contra no tratamiento, en 382 pacientes oncohematológicos y con TCPH autólogo con neutropenia prolongada. No se observaron diferencias en la incidencia de aspergilosis invasora, ni en la mortalidad global en pacientes tratados con AmB-d comparados con controles: 4% contra 7%,  $p = 0.37$  y 13% contra 10%,  $p = 0.37$  respectivamente. Si bien no se documentaron eventos adversos serios, alrededor de dos tercios de los pacientes informaron alguna sensación no placentera con la administración de AmB-d, como tos, mal gusto, mareos y sensación de opresión torácica. Asimismo, 31% discontinuaron el tratamiento, y de estos, el 55% fue debido a eventos adversos con la inhalación de AmB-d<sup>27</sup>. Anfotericina B liposomal (AmB-L) inhalatoria alcanza concentraciones en pulmón 3.7 veces mayor que AmB-d y demostró ser superior para reducir la carga fúngica en modelos animales. Un estudio aleatorizado comparó AmB-L inhalatoria en dosis de 12 mg 2 veces por semana contra placebo en 271 pacientes con TCPH y neutropenia posquimioterapia, en donde todos los pacientes recibieron además profilaxis con fluconazol para prevenir infecciones por *Candida* spp. AmB-L redujo significativamente la incidencia de aspergilosis invasora tanto en la población de análisis de intención de tratar, como en tratamiento: 5% contra 14%, *odds ratio* [OR]: 0.26; IC 95%, 0.09-0.72,  $p = 0.005$ , y 2.2% contra 14%, OR: 0.14, IC 95%, 0.02-0.66,  $p = 0.007$ , respectivamente. No obstante, no se observó impacto en la mortalidad y hubo mayor discontinuación de tratamiento por al menos 7 días en la rama de AmB-L: 45% contra 30%,  $p = 0.01$ <sup>28</sup>.

### *Anfotericina B intravenosa*

AmB-d intravenosa (iv) en dosis bajas (0.1 a 0.25 mg/kg/día) redujo las IFI solo en algunos estudios sin mostrar impacto en la mortalidad<sup>29</sup>. AmB-L iv en dosis de 2 mg/kg tres veces por semana, no mostró mayor eficacia en reducción de IFI ni la necesidad de tratamiento antifúngico en un estudio aleatorizado contra placebo en pacientes con TCPH y con neutropenia posquimioterapia<sup>30</sup>. No obstante, redujo la incidencia de IFI en un estudio aleatorizado abierto de dosis bajas (50 mg cada 48 horas) contra no tratamiento, en 137 pacientes con TCPH y con neutropenia posquimioterapia mayor a 10 días (6.7% contra 35%,  $p = 0.001$ )<sup>31</sup>. Finalmente, un estudio multicéntrico internacional que evaluó AmB-L iv en dosis de 5 mg/kg 2 veces por semana contra placebo en 350 pacientes con LLA, no mostró reducción de las IFI probadas y probables (7.9% contra 11.9%,  $p = 0.24$ )<sup>32</sup>.

Debido a la evidencia controversial y escasa de la eficacia de AmB-L iv, y a la falta de beneficio en la sobrevida de AmB-L inhalatoria, esta droga no constituye una estrategia de elección para PAF. Por estos motivos, solo se la indica en circunstancias excepcionales, cuando no pueden utilizarse las drogas de elección.

### *Azólicos*

Los azólicos son las drogas más estudiadas, y existe abundante y alta calidad de evidencia sobre la eficacia, tanto para los azólicos de primera generación: fluconazol e itraconazol, como para los de segunda generación: voriconazol y posaconazol.

### *Fluconazol*

Cuatro estudios aleatorizados que involucraron 1187 pacientes, evaluaron fluconazol en dosis de 400 mg/día oral o iv contra placebo, tanto en pacientes con TCPH como con neutropenias posquimioterapia. Los datos mostraron que redujo significativamente la colonización e infección superficial por *Candida* spp. (6% contra 15%,  $p = 0.01$ ), el uso de AmB-d empírica (38% contra 55%,  $p = 0.0006$ ), la incidencia de IFI (2.8% contra 15.8%,  $p < 0.001$ ), la mortalidad relacionada a IFI (6.6% contra 40%,  $p = 0.04$ ) y la mortalidad global (20.4% contra 35.1%,  $p = 0.004$ )<sup>33-36</sup>. En pacientes con TCPH alogénico, fluconazol redujo además la incidencia de candidiasis hepática y mejoró la sobrevida más allá del día + 100, en un estudio contra placebo que prolongó el uso de fluconazol hasta el día + 75 posTCPH<sup>37, 38</sup>.

Si bien fluconazol fue el primer antifúngico en demostrar un claro beneficio clínico en pacientes oncohematológicos de alto riesgo, el mismo estuvo relacionado a su actividad microbiológica contra hongos del género *Candida*. Como fuera mencionado anteriormente, desde

hace varios años, los principales agentes etiológicos de IFI son hongos del género *Aspergillus*; por este motivo, fluconazol se reserva como estrategia de PAF para prevenir infecciones por *Candida* spp. en pacientes de riesgo bajo de aspergilosis.

#### *Itraconazol*

Itraconazol demostró ser eficaz en la reducción de IFI por *Candida* spp. en un ensayo aleatorizado contra placebo en 401 pacientes, y en reducción de aspergilosis invasora en un ensayo aleatorizado comparado con fluconazol en 581 pacientes (0.5% contra 4%,  $p = 0.01$  y 0 contra 2.04%,  $p = 0.038$  respectivamente)<sup>39,40</sup>. Un meta-análisis incluyó 13 estudios aleatorizados con 3597 pacientes, en donde una de las ramas recibió alguna de las formulaciones de itraconazol. Se demostró una reducción significativa de las IFI (reducción media del riesgo relativo:  $40\% \pm 13\%$ ,  $p = 0.002$ ), reducción de aspergilosis invasora (media:  $48\% \pm 21\%$ ,  $p = 0.02$ ) y reducción de la mortalidad relacionada en IFI documentadas (media:  $35\% \pm 17\%$ ,  $p = 0.04$ ). Esto se correlacionó con una dosis de 400 mg/ día de solución oral o de 200 mg/ iv/ día<sup>41</sup>. A pesar de estos beneficios, no se pudo documentar diferencias en la mortalidad global: 11.4% contra 11.5%,  $p = 0.88$ . En un estudio de tratamiento prolongado comparado con fluconazol, realizado en 304 pacientes con TCPH alogénico, administrado hasta el día + 180 postTCPH o hasta 4 semanas luego de discontinuar el tratamiento de la EICH, fue más efectivo en la reducción de IFI y de infecciones fúngicas por hongos filamentosos en los que finalizaron el tratamiento: 7% contra 15%,  $p = 0.03$  y 5% contra 12%,  $p = 0.03$ , respectivamente<sup>42</sup>. No obstante, no se observaron diferencias en la sobrevida global al día + 250 postTCPH: 61% contra 69%,  $p = 0.11$ . Hubo mayor incidencia de efectos adversos y discontinuación en la rama de itraconazol (36% contra 16%,  $p = < 0.001$ ), sobre todo por efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea (23.8% contra 4.7%,  $p = < 0.001$ ).

La formulación de itraconazol en solución oral ha demostrado eficacia en prevención de *Candida* spp. y en menor medida de *Aspergillus* spp. Sin embargo, la mala tolerancia y la alta incidencia de efectos adversos, ha determinado que este sea un fármaco alternativo para PAF.

#### *Voriconazol*

Voriconazol inicialmente se evaluó en estudios no controlados para prevención de aspergilosis. En dosis de 200 mg oral cada 12 hs mostró ser efectivo para la reducción de aspergilosis invasora comparado con controles históricos tratados con otros antifúngicos en pacientes con TCPH, y con no tratamiento en pacientes con leucemias agudas (0 contra 12%,  $p = < 0.0005$  y 4.5% contra 12%,  $p = 0.04$  respectivamente)<sup>43,44</sup>. Luego, dos estudios aleatorizados

evaluaron voriconazol como estrategia de PAF prolongada en pacientes con TCPH alogénicos hasta el día + 100 o + 180 postTCPH. En el primero, se lo comparó con fluconazol y se incluyeron 600 pacientes. No se encontraron diferencias en la incidencia de IFI (7.3% contra 11.2%,  $p = 0.12$ ), aspergilosis (9 contra 17 pacientes,  $p = 0.09$ ) y sobrevida libre de IFI a 180 días (75% contra 78%,  $p = 0.49$ )<sup>45</sup>. No obstante, posteriormente, se realizó un análisis exploratorio de los pacientes que habían recibido el TCPH por LMA. En este subgrupo, se documentó menor incidencia de IFI en los pacientes que habían recibido voriconazol (9% contra 21%,  $p = 0.04$ ) y mayor sobrevida libre de IFI a 6 meses (78% contra 61%,  $p = 0.04$ )<sup>46,47</sup>. En el segundo, se lo comparó con itraconazol y se incluyeron 489 pacientes. No se observaron diferencias en la incidencia de IFI ni de sobrevida al día + 180 postTCPH: 1.3% contra 2.1% y 81.9% contra 80.9% respectivamente. No obstante, el objetivo primario del estudio fue éxito de la PAF al día 180, definido como un compuesto de sobrevida libre de IFI y sin discontinuar la PAF por > 14 días en los primeros 100 días de tratamiento. Voriconazol cumplió con los criterios de superioridad: 48.7% contra 33.2%,  $p = < 0.01$ , y además una mayor proporción de pacientes toleraron voriconazol: 53.6% contra 39%,  $p = < 0.01$ <sup>48</sup>. Finalmente, en un estudio retrospectivo reciente, analizaron las IFI en 285 pacientes con LMA que recibieron profilaxis antifúngica y se documentó menor incidencia en pacientes que recibieron voriconazol comparados con los que recibieron itraconazol y fluconazol: 6% contra 11% y 15%,  $p = 0.007$ , respectivamente<sup>49</sup>.

Los datos de los diferentes estudios muestran que voriconazol es una estrategia de PAF útil en pacientes oncohematológicos de alto riesgo, presentando igual o mayor eficacia que los azólicos de primera generación, según las poblaciones de riesgo, y con mejor tolerancia que itraconazol.

#### *Posaconazol*

Posaconazol en dosis de 200 mg de jarabe cada 8 hs se evaluó en dos estudios aleatorizados. En el primero, se lo comparó con fluconazol administrados hasta 112 días postTCPH y se incluyeron 600 pacientes con TCPH alogénico con EICH aguda grados II-IV, EICH crónica extensa y tratamiento inmunosupresor. La rama que recibió posaconazol presentó menor incidencia de aspergilosis invasora probada y probable (2.3% contra 7%,  $p = 0.006$ ), menor incidencia de IFI de brecha (2.4% contra 7.6%,  $p = 0.004$ ) y menor mortalidad relacionada a la IFI (1% contra 4%,  $p = 0.046$ ). No se observaron diferencias en la mortalidad global. La incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios fueron semejantes en ambos grupos: 36% contra 38% y 13% contra 10% respectivamente<sup>50</sup>. En el segundo, se lo comparó con fluconazol e itraconazol en 602 pacientes con LMA y MD con neutro-

penia posquimioterapia. Posaconazol fue más eficaz en la reducción de IFI (2% contra 8%,  $p = < 0.001$ ) y aspergilosis invasora (1% contra 7%,  $p = < 0.001$ ), con menor mortalidad relacionada a IFI (2% contra 5%,  $p = 0.001$ ) y menor mortalidad global a 100 días (14% contra 21%,  $p = 0.04$ ), pero con mayor tasa de efectos adversos serios (6% contra 2%,  $p = 0.01$ )<sup>51</sup>. Estos resultados determinaron la inclusión de este azólico como estrategia de elección para PAF primaria en LMA, MD y TCPH alogénico con EICH en todas las guías internacionales y nacionales (Tabla 3)<sup>52-57</sup>. Varios estudios retrospectivos y prospectivos no aleatorizados de la vida real que lo compararon con no tratamiento, polienos orales, fluconazol e itraconazol, han corroborado la eficacia de posaconazol en profilaxis primaria, tanto para la reducción de IFI como de mortalidad<sup>58-67</sup>. La eficacia de este azólico se sustenta sobre bases farmacocinéticas y microbiológicas. Es una droga altamente lipofílica que se acumula en altos niveles en membranas celulares (células del epitelio alveolar). Persiste en las membranas celulares luego del descenso de la droga libre y se transfiere rápidamente (minutos) desde la membrana de la célula huésped a la membrana fúngica (conidias). Se acumula en altos niveles en la membrana fúngica, y se concentra dentro del hongo en el sitio de

acción: retículo endoplásmico (CYP51a), y permanece en las células fúngicas germinativas (hifas) por al menos 48 horas. Estas características son propias de este azólico y podrían explicar la eficacia clínica que posee en PAF primaria<sup>68, 69</sup>.

Se ha planteado también, que este azólico podría tener un efecto protector a largo plazo luego de discontinuada la PAF. Para explorar este escenario, se realizó un estudio retrospectivo en 229 pacientes con LMA que recibieron un TCPH alogénico, en el que todos los pacientes recibieron PAF con fluconazol en el postTCPH. Se comparó el grupo de pacientes que habían recibido PAF durante la quimioterapia de inducción de la LMA con posaconazol, con aquellos que habían recibido fluconazol e itraconazol. Se documentó que los que habían recibido posaconazol, tuvieron menor incidencia de IFI probada y probable al año postTCPH (4% contra 14%,  $p = 0.012$ ). En el análisis multivariado, haber recibido fluconazol o itraconazol durante la quimioterapia de inducción fue un factor de riesgo independiente de IFI (OR 3.72, IC95% 1.15-12.01,  $p = 0.028$ )<sup>70</sup>. Estos hallazgos si bien son muy interesantes, deberían ser comprobados en estudios prospectivos de mayor calidad.

No hay estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de la PAF con la formulación de posaconazol en compri-

TABLA 3.– Profilaxis antifúngica de elección según las diferentes guías

Escenario	IDSA <sup>22, 55</sup>	ECIL <sup>53</sup>	ESCMID <sup>56</sup>	GITMO <sup>54</sup>	AGIHO/ DGHO <sup>52</sup>	SADI <sup>57</sup>
Neutropenia prolongada LMA/MD	Posaconazol (SR-HQE)	Posaconazol (A)	Posaconazol (A)		Posaconazol (A)	<i>Aspergillus</i> spp. Posaconazol (A) <i>Candida</i> spp. Fluconazol (A)
TCPH <i>preen-graftment</i>	<i>Candida</i> spp. (A) Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina, caspofungina	Bajo riesgo: Fluconazol (A) Alto riesgo: Posaconazol (BII)	Posaconazol (BII)	Riesgo <i>standard</i> Fluconazol (A) Riesgo alto Posaconazol (A)		
TCPH <i>posen-graftment</i> con EICH	Posaconazol (SR-HQE)	Posaconazol (A)	Posaconazol (AII)	Posaconazol (A)		

LMA: leucemia mieloblástica aguda; MD: mielodisplasia; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia; ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; GITMO: Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo; AGIHO/ DGHO: Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; SADI: Sociedad Argentina de Infectología; SR-HQE: strong recommendation-high quality of evidence; AI: fuerte recomendación a favor del uso, evidencia de uno o más ensayos aleatorizados y controlados; AII: fuerte recomendación a favor del uso, evidencia de uno o más ensayos clínicos sin aleatorización, o estudios analíticos de cohorte o casos y controles, preferentemente de más de un centro, o de múltiples series, o de resultados dramáticos de ensayos no controlados; BII: recomendación moderada a favor del uso, evidencia de uno o más ensayos clínicos sin aleatorización, o estudios analíticos de cohorte o casos y controles, preferentemente de más de un centro, o de múltiples series, o de resultados dramáticos de ensayos no controlados; A: evidencia proveniente de estudios aleatorizados y controlados; EICH: enfermedad injerto contra huésped

midos de liberación modificada, que tienen una mucho mejor biodisponibilidad. No obstante, estudios farmacocinéticos de fase 3, realizados en 210 pacientes con LMA, MD y TCPH, documentaron una incidencia de IFI menor del 1%<sup>71</sup>. Por este motivo, actualmente se prefiere la utilización de comprimidos de liberación modificada.

Posaconazol y voriconazol no han sido comparados entre sí en estudios aleatorizados; no obstante, en tres estudios retrospectivos que incluyeron mayormente pacientes con LMA y MD demostraron ser comparables en la prevención de IFI. Sin embargo, los pacientes que recibieron posaconazol tuvieron una menor tasa de efectos adversos sintomáticos<sup>72-74</sup>.

Finalmente, tres meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados, compararon la eficacia de la PAF entre diferentes antifúngicos y azólicos en particular para prevenir IFI, aspergilosis invasora y candidiasis invasora. En el primero, que incluyó 4 estudios con 2267 pacientes, se documentó mayor reducción de IFI probadas y probables, y de aspergilosis invasora con azólicos de segunda generación comparados con azólicos de primera generación: OR 0.47, IC 95% 0.32-0.69,  $p = 0.0001$  y OR 0.28, IC95%, 0.17-0.48,  $p < 0.00001$ , respectivamente<sup>75</sup>. En el segundo, que incluyó 5 estudios con 2147 pacientes, se observó mayor reducción de aspergilosis probada y probable con posaconazol (OR 0.31, Rango intercuartiles [RIC] 0.17-0.58, y voriconazol (OR 0.33, RIC 0.17-0.58), comparados con itraconazol (OR 0.68, RIC 0.42-1.12)<sup>76</sup>. En el tercero, que incluyó 69 estudios y 14 789 pacientes, se observó que posaconazol redujo significativamente la incidencia de IFI (RR 0.57; IC95%, 0.42-0.79) y de aspergilosis invasora (RR 0.36; IC95%, 0.15-0.85), y voriconazol redujo significativamente la incidencia de candidiasis invasora (RR 0.15; IC95%, 0.09-0.26)<sup>77</sup>.

#### *Isavuconazol*

Isavuconazol es el último azólico aprobado para el tratamiento de aspergilosis invasora y el único aprobado para el tratamiento de mucormicosis. No obstante, no hay hasta el momento estudios aleatorizados que hayan evaluado su eficacia como estrategia de PAF. Recientemente, un estudio retrospectivo evaluó la frecuencia de IFI de brecha en pacientes con LMA en quimioterapia de inducción o recaída en PAF con isavuconazol, y la comparó con controles históricos que habían recibido PAF con posaconazol y voriconazol. Se observó una tendencia a mayor IFI de brecha y aspergilosis invasora en pacientes que recibieron isavuconazol, comparada con los que recibieron posaconazol y voriconazol: 10.2%, 4.1% y 1.1% y 6.8%, 1.3% y 0 respectivamente<sup>78</sup>. En otro estudio realizado en 99 pacientes con TCPH alogénicos, que recibieron PAF primaria con isavuconazol oral o iv por una mediana de 90 días, observaron solo 3.1% de candidemias de brecha, y ninguna IFI por hongos filamentosos<sup>79</sup>.

Si bien todavía no hay datos suficientes que avalen el uso de isavuconazol como PAF primaria, dado que posee menos interacciones y menor tasa de efectos adversos que otros azólicos, podría considerarse en situaciones puntuales en donde no puedan utilizarse las drogas de elección.

Dado que los azólicos son las drogas con mayor evidencia de eficacia y tienen formulaciones orales e iv, constituyen las drogas de elección para la implementación de PAF.

#### *Equinocandinas*

Dentro de las equinocandinas, solo micafungina y caspofungina han sido evaluadas en ensayos aleatorizados contra otros antifúngicos en pacientes oncohematológicos y con TCPH.

#### *Micafungina*

Micafungina en dosis de 50 mg/ día iv fue evaluada en dos estudios. En el primero, realizado en 882 pacientes con TCPH alogénico y autólogo en el período *preengraftment*, se la comparó con fluconazol. El éxito clínico se definió como ausencia de IFI sospechada, probable o probada al final del tratamiento y luego de 4 semanas de finalizado el mismo. Micafungina demostró ser más eficaz que fluconazol (80% contra 73.5%,  $p = 0.03$ ). Asimismo, hubo una tendencia en la reducción de aspergilosis invasora (1 contra 7 casos,  $p = 0.071$ ), la mortalidad fue semejante en ambas ramas (4.2% contra 5.7%,  $p = 0.32$ )<sup>80</sup>. En el segundo, realizado en 283 pacientes evaluables con TCPH alogénico y autólogo, se la comparó con itraconazol durante el período *preengraftment* y hasta el día + 42 posTCPH. El éxito clínico se definió como ausencia de IFI sospechada, probable o probada al final del tratamiento y luego de 4 semanas de finalizado el mismo. Micafungina tuvo un éxito clínico similar a itraconazol (92.6% contra 94.6%,  $p = 0.48$ ) y la incidencia de IFI durante la profilaxis fue semejante (7.4% contra 5.4%). No obstante, en la rama de micafungina, hubo menor incidencia de eventos adversos relacionados a la droga (8% contra 26.5%,  $p = 0.0001$ ), y menor porcentaje de discontinuación de la medicación relacionada a toxicidad (0.7% contra 19.7%,  $p = 0.001$ )<sup>81</sup>.

#### *Caspofungina*

Caspofungina en dosis de 50 mg/ día se comparó con itraconazol iv en un estudio que incluyó 192 pacientes evaluables con LMA y MD. El éxito clínico se definió como el cumplimiento del período de PAF sin IFI probadas ni probables. Caspofungina demostró ser semejante a itraconazol en éxito clínico (52% contra 51%,  $p = 0.92$ ), mortalidad relacionada a IFI (4 contra 2 pacientes,  $p = 0.57$ ) y discontinuación de tratamiento por efectos adversos (4% contra 9%,  $p = 0.12$ )<sup>82</sup>. Recientemente, fue publicado un estudio aleatorizado en



517 niños y adultos jóvenes con LMA que comparó caspofungina con fluconazol. La rama de caspofungina presentó menor incidencia acumulativa a 5 meses de IFI probadas y probables (3.1% [IC95% 1.3%-7.0%] contra 7.2% [IC95% 4.4%-11.8%],  $p = 0.03$  por prueba de *log-rank*) y de aspergilosis invasora (0.5% [IC95% 0.1%-3.0%] contra 3.1% [IC95% 1.4%-6.9%],  $p = 0.046$  por prueba de *log-rank*). Sin embargo, no se observó diferencia en la sobrevida global a 2 años entre ambos grupos (68.8% contra 70.8%,  $p = 0.66$  por prueba de *log-rank*)<sup>83</sup>.

### *Anidulafungina*

Respecto de anidulafungina, no hay estudios aleatorizados que hayan evaluado su eficacia como PAF; sin embargo, ya que todas las equinocandinas son drogas comparables en actividad microbiológica, podría eventualmente considerarse su empleo en caso de no tener disponibilidad de caspofungina y micafungina.

Dado que las equinocandinas solo están disponibles en formulación iv, y no demostraron impacto en reducción de la mortalidad, comparada con los azólicos, se utilizan generalmente como drogas alternativas para PAF.

### **Potenciales desventajas de la profilaxis antifúngica**

La PAF puede tener desventajas e inconvenientes relacionados a la modificación de la epidemiología de las IFI, los efectos adversos e interacciones, la vía de administración de algunos antifúngicos y los costos de la misma. A continuación se describirán los aspectos más trascendentes de estos puntos.

### **Cambios epidemiológicos**

Los cambios epidemiológicos son algunas de las potenciales desventajas de la implementación de la PAF: selección de *Candida* spp. resistentes y emergencia de especies fúngicas no habituales. Algunas series, han mostrado aumento de colonización e infecciones por *Candida krusei* y *Candida glabrata*, especialmente con el uso de fluconazol y de *Candida parapsilosis* con el uso de equinocandinas<sup>84,85</sup>. Asimismo, otros estudios han documentado IFI de brecha por hongos filamentosos poco frecuentes en pacientes que reciben PAF con voriconazol y posaconazol tales como mucormicosis, fusariosis y aspergilosis causadas por especies diferentes a *A.fumigatus*<sup>86</sup>.

### **Costos**

Otro potencial inconveniente son los altos costos que tienen los azólicos de amplio espectro; no obstante, estudios

farmacoecónomicos han demostrado que son estrategias costoefectivas y costobeneficiosas incluyendo el uso de azólicos de segunda generación, cuando la incidencia de IFI es alta, como se comentó previamente.

### **Forma de administración**

Algunas drogas solo tienen formulación intravenosa (equinocandinas y AmB-L), y esto representa un problema para la administración en pacientes ambulatorios. Por otro lado, la intolerancia oral es un problema relativamente frecuente con la administración de itraconazol solución, que a menudo obliga al cambio de la droga.

### **Efectos adversos e interacciones**

Otro punto importante son los efectos adversos y las interacciones de los antifúngicos. En el caso de los azólicos, la toxicidad, sobre todo hepática (en orden decreciente: voriconazol, itraconazol, fluconazol y posaconazol e isavuconazol) y las interacciones que presentan son problemas que deben ser tenidos en cuenta<sup>87,88</sup>. Las siguientes son algunas de las interacciones a considerar: a) los bloqu coastantes H2 e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la absorción de posaconazol jarabe e itraconazol. Por este motivo, la asociación de estos fármacos debe ser evitada siempre que sea posible, sobre todo con uso de posaconazol. En cambio, la administración conjunta de estos fármacos no modifica la absorción de posaconazol en comprimidos de liberación modificada ni de fluconazol; b) está contraindicada la coadministración de azólicos con alcaloides de la vinca, dado que se potencia la toxicidad de estos últimos, particularmente la gastrointestinal y neurológica<sup>89</sup>. No obstante, existen estudios realizados en población pediátrica en los que la utilización concomitante de fluconazol y vincristina no se asoció a incremento de la toxicidad. Debido a la prolongada vida media que poseen los alcaloides de la vinca, no deberían administrarse azólicos hasta al menos 4 a 5 días luego de la última dosis de alcaloides de la vinca; c) los azólicos incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas de agentes quimioterápicos y de inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, en especial de este último. Por este motivo, se encuentra contraindicada la coadministración de itraconazol y voriconazol con sirolimus, y se deben reducir significativamente la dosis de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus cuando se coadministran azólicos. Dado que isavuconazol es un inhibidor moderado del CYP3A4, induce un menor incremento de los niveles plasmáticos de los inmunosupresores, a diferencia de posaconazol y voriconazol. Por este motivo, puede coadministrarse con cualquiera de los tres, aunque deben monitorearse periódicamente los niveles plasmáticos de los inmunosupresores<sup>90</sup>. Algo similar pasa con la

midostaurina, droga que es utilizada para el tratamiento de pacientes con LMA con presencia de mutación FLT3. Los azólicos que son potentes inhibidores del CYP3A4 (posaconazol y voriconazol), producen un incremento muy elevado de los niveles plasmáticos de midostaurina, con riesgo de toxicidad severa; en cambio, el efecto de isavuconazol es mucho menor. Esto determina que la coadministración de ambos fármacos sea posible y segura<sup>91-93</sup>. Venetoclax también tiene interacción con los triazólicos, y solo se recomienda el uso concomitante con posaconazol e isavuconazol, debiendo reducir un 75% y un 50% la dosis de venetoclax respectivamente<sup>94</sup>; d) el trióxido de arsénico utilizado para el tratamiento de LMA M3 incrementa el intervalo QTc, motivo por el cual no pueden administrarse drogas que potencien este efecto, como voriconazol y posaconazol. A diferencia de estos últimos, isavuconazol acorta el intervalo QTc y podría administrarse con esta droga<sup>95</sup>.

### Momento de inicio, duración, forma de administración y dosis

En todos los casos, el inicio de la PAF será preferentemente antes del comienzo de la neutropenia: al inicio de la quimioterapia de inducción o del acondicionamiento del TCPH. En caso de no poder anticiparse, la terapia se iniciará al diagnóstico de la neutropenia. La PAF se continuará en pacientes oncohematológicos no trasplantados o con TCPH autólogos hasta la salida de la neutropenia. En el caso de TCPH alogénicos, la PAF se prolongará al menos hasta el día + 75, y se continuará si presentara EICH y tratamiento con corticoides.

Los diferentes azólicos alcanzan niveles plasmáticos apropiados luego de varios días de la administración: itraconazol y posaconazol en jarabe en 5 a 7 días, posaconazol comprimidos de liberación modificada a las 24/48 hs, voriconazol entre 5 y 7 días pero con dosis de carga en 24 hs, y fluconazol entre 4 y 5 días pero con dosis de carga a las 48 horas<sup>96-98</sup>. Las dosis recomendadas de los diferentes azólicos son las siguientes: a) posaconazol comprimidos de liberación modificada: 1er día 300 mg cada 12 h y luego 300 mg por día con las comidas. Si no se dispone de esta formulación: posaconazol jarabe 200 mg cada 8 h con comidas ricas en grasas; b) voriconazol: 400 mg cada 12 h el primer día y luego 200 mg oral cada 12 h lejos de las comidas; c) itraconazol solución oral: 200 mg cada 12 h lejos de las comidas y d) fluconazol: 400 mg cada 24 horas.

La absorción de los azólicos se encuentra estrechamente relacionada con la ingesta (disminuye con itraconazol solución y voriconazol, y se incrementa con posaconazol, en especial comidas con contenido graso)<sup>96</sup>.

La concentración plasmática en valle se correlaciona con la eficacia (itraconazol: > 500 ng/ml, voriconazol:

> 1000 ng/ml y posaconazol: > 700 ng/ml). Asimismo, concentraciones plasmáticas de voriconazol > 5.5 mg/l se correlacionan con mayor incidencia de efectos adversos neurológicos y hepáticos<sup>56, 99</sup>.

Existe variación interindividual de los niveles plasmáticos alcanzados de cada droga y también en una misma persona a lo largo del tiempo. En el caso de itraconazol y posaconazol depende en gran medida de factores que afectan la biodisponibilidad de las drogas y en el caso de voriconazol, de variabilidades farmacocinéticas dependientes de polimorfismos del gen CYP2C19, que determina la mayor o menor velocidad de metabolización de la droga<sup>100, 101</sup>. Por este motivo, se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática a partir del 5to día de iniciado el tratamiento con itraconazol, voriconazol y posaconazol jarabe<sup>56</sup>. Luego de la primera determinación, deberían realizarse nuevos dosajes, en lo posible periódicamente, y siempre ante efectos adversos y presunción de fallo por IFI sospechada o documentada. En el caso de posaconazol en comprimidos de liberación modificada dado su alta biodisponibilidad, no está clara la necesidad de monitoreo. Lo mismo aplica para el caso de isavuconazol.

### Conclusiones

La profilaxis antifúngica es una estrategia útil, eficaz y costo-efectiva para la prevención de IFI en pacientes con enfermedad oncohematológica con neutropenia prolongada y TCPH alogénico, con impacto en la mortalidad relacionada y global. El riesgo de IFI, tanto de candidiasis invasora, como de aspergilosis invasora en las diferentes poblaciones es variable, y depende fundamentalmente del tipo de enfermedad de base y su estado, la presencia de neutropenia prolongada, inmunodeficiencia celular significativa, daño mucoso intestinal y la exposición epidemiológica. Diferentes tipos de antifúngicos pueden utilizarse según la micosis que se quiera prevenir; no obstante, los azólicos constituyen las drogas de elección por su mayor eficacia comparada con otros antifúngicos, y la disponibilidad de formulaciones oral e iv. En este sentido, la evidencia sustenta el uso de posaconazol como droga de elección y voriconazol como droga alternativa para la prevención de *Aspergillus* spp y *Candida* spp. En tanto que fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina y micafungina pueden utilizarse para prevenir infecciones por *Candida* spp. Sin embargo, los antifúngicos presentan problemas potenciales que pueden limitar su uso, tales como en el caso de los azólicos, múltiples interacciones con drogas que habitualmente se utilizan en estos pacientes y necesidad de monitoreo de niveles plasmáticos, que no se encuentran fácilmente disponibles; en tanto que, las equinocandinas solo pueden administrarse en forma iv. En resumen, al momento

de indicar una PAF, resulta fundamental estratificar a los pacientes según variables de riesgo de IFI, y adaptarlas a la epidemiología del centro, disponibilidad de drogas antifúngicas y capacidad de monitoreo de los niveles plasmáticos, teniendo en cuenta también las interacciones potenciales, a efectos de elegir la estrategia de PAF más apropiada para cada paciente.

**Conflicto de intereses:** Fabián Herrera recibió honorarios por disertaciones de los laboratorios MSD, Pfizer y Grupo Biotoscana. Claudia Salgueira, Patricia Costantini y Rosana Jordán, ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Tang JL, Kung HC, Lei WC, et al. High incidences of invasive fungal infections in acute myeloid leukemia patients receiving induction chemotherapy without systemic antifungal prophylaxis: a prospective observational study in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10: e0128410.
2. Caira M, Candoni A, Verga L, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica* 2015; 100: 284-92.
3. George B, Menon H, Bhurani D, et al. A prospective observational multi-institutional study on invasive fungal infections following chemotherapy for acute myeloid leukemia (MISFIC Study): a real world scenario from India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2020; 36: 97-103
4. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 872-80.
5. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1091-100.
6. Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1117-26.
7. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66.
8. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; 95: 644-50.
9. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 233-42.
10. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81-9.
11. Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* 2015; 61: 324-31.
12. Miceli MH, Churay T, Braun T, Kauffman CA, Couriel DR. Risk factors and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2017; 182: 495-504.
13. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. The economic costs to United States hospitals of invasive fungal infections in transplant patients. *Am J Infect Control* 2011; 39: e15-20.
14. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* 2019; 3: 4043-9.
15. Gründahl M, Wacker B, Einsele H and Heinz WJ. Invasive fungal diseases in patients with new diagnosed acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses* 2020; 63: 1101-6.
16. Cattaneo Ch, Gramegna D, Malagola M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: a still frequent condition with a negative impact on the overall treatment outcome. *Leuk Lymphoma* 2019; 60: 3044-50.
17. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2018; 100: 325-34.
18. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 687-92.
19. Chamilos G, Lionakis MS, and Kontoyiannis DP. Call for action: invasive fungal infections associated with ibrutinib and other small molecule kinase inhibitors targeting immune signaling pathways. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 140-8.
20. Pagano L, Busca A, Candoni A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 2017; 31: 17-29.
21. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood* 2014; 124: 3858-69.
22. 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: e56-93.
23. Douglas AP, Slavin MA. Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 1165-77.
24. Heimann SM, Cornely OA, Vehreschild MJ, et al. Treatment cost development of patients undergoing remission induction chemotherapy: a pharmaco-economic analysis before and after introduction of posaconazole prophylaxis. *Mycoses* 2014; 57: 90-7.
25. Sung AH, Marcella SW, Xie Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States. *J Med Econ* 2015; 18: 341-8.
26. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5471-89.
27. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999; 93: 3654-61.
28. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia:

- a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1401-8.
29. Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, et al. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med* 1994; 97: 509-14.
  30. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:163-8.
  31. Penack O, Schwartz S, Martus P, et al. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 1306-12.
  32. Cornely OA, Leguay T, Maertens J, et al. Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2359-67.
  33. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 495-503.
  34. 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.
  35. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 331-40.
  36. 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.
  37. 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 follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-61.
  38. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 246-54.
  39. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-5.
  40. 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. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999; 105: 901-11.
  41. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlütter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4615-26.
  42. 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.
  43. Siwek GT, Pfaller MA, Polgreen PM, et al. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 209-12.
  44. Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 996-1003.
  45. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 5111-8.
  46. Marks DI, Liu Q, Slavin M. Voriconazole for prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 493-502.
  47. Hicheri Y, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 2): 1-15.
  48. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155: 318-27.
  49. Rodríguez-Veiga R, Montesinos P, Boluda B, et al. Incidence and outcome of invasive fungal disease after front-line intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia: impact of antifungal prophylaxis. *Ann Hematol* 2019; 98: 2081-8.
  50. 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: 335-47.
  51. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59.
  52. Mellinshoff 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 Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018; 97: 197-207.
  53. 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: 3221-30.
  54. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1080-8.
  55. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 433-42.
  56. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdaglı S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 1): e1-e38.
  57. Herrera F. Profilaxis antifúngica primaria. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. *Rev Argent Microbiol* 2014; 46 (suppl 1): 111-8.

58. Vehreschild JJ, Rüpung MJ, Wisplinghoff H, et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6-year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1466-71.
59. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1515-21.
60. Shen Y, Huang XJ, Wang JX, et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 738-45.
61. Dellacasa CM, Busca A, Audisio E, et al. Prevention of invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukaemia: results of a single centre retrospective observational study with the use of posaconazole versus conventional mould-active azoles. *J Chemother* 2014; 26: 315-20.
62. Kung HC, Johnson MD, Drew RH, Saha-Chaudhuri P, Perfect JR. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study. *Cancer Med* 2014; 3: 667-73.
63. Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses* 2015; 58: 565-71.
64. Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2016; 96: 175-80.
65. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/ posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* 2012; 97: 459-63.
66. Tormo M, Pérez-Martínez A, Calabuig M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections with posaconazole or itraconazole in patients with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndromes undergoing intensive cytotoxic chemotherapy: A real-world comparison. *Mycoses* 2018; 61: 206-12.
67. Copley MS, Waldron M, Athans V, et al. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55:105886.
68. Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5732-9.
69. Campoli P, Perlin DS, Kristof AS, White TC, Filler SG, Sheppard DC. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. *J Infect Dis* 2013; 208: 1717-28.
70. Busca A, Candoni A, Audisio E, et al. Long-lasting protective effect of posaconazole prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2214-9.
71. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 718-26.
72. Hachem R, Assaf A, Numan Y, et al. Comparing the safety and efficacy of voriconazole versus posaconazole in the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with hematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50: 384-8.
73. Tang L, Yang XF, Qiao M, et al. Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: a retrospective study. *J Mycol Med* 2018; 28: 379-83.
74. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 398-403.
75. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2013; 92: 831-9.
76. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2015; 15:128.
77. Wang J, Zhou M, Xu J-Y, et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e 2017652.
78. Fontana L, Perlin DS, Zhao Y, et al. Isavuconazole prophylaxis in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 723-30.
79. Stern A, Su Y, Lee YJ, et al. A single center, open-label trial of isavuconazole prophylaxis against invasive fungal infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1195-202.
80. 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.
81. Huang X, Chen H, Han M, et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:1509-16.
82. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 143-7.
83. Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, et al. Effect of caspofungin vs fluconazole prophylaxis on invasive fungal disease among children and young adults with acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1673-81.
84. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5026-34.
85. Beyda ND, John J, Kilic A, Alam MJ, Lasco TM, Garey KW. FKS mutant *Candida glabrata*: risk factors and outcomes

- in patients with candidemia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 819-25.
86. Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. Changing epidemiology of invasive mold infections in patients receiving azole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1619-21.
  87. Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, Rogers PD. Isavuconazole: pharmacology, pharmacodynamics, and current clinical experience with a new triazole antifungal agent. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 1037-51.
  88. Brüggemann RJ, Alfenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1441-58.
  89. Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2012; 55: 290-7.
  90. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a drug-drug interaction study. *Transpl Infect Dis* 2019; 21: e13007.
  91. Bose P, McCue D, Wurster S, et al. Isavuconazole as primary anti-fungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: an open-label, prospective, phase II study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa358. doi: 10.1093/cid/ciaa358. Online ahead of print.
  92. Abbas HA, Alfayez M, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Daver N. Midostaurin In acute myeloid leukemia: an evidence-based review and patient selection. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 8817-28.
  93. Tollkuci E. Isavuconazole therapy in an FLT3 mutated acute myeloid leukemia patient receiving midostaurin: a case report. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 987-9.
  94. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther* 2017; 39: 359-67.
  95. Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, Rogers PD. Isavuconazole: pharmacology, pharmacodynamics, and current clinical experience with a new triazole antifungal agent. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 1037-51.
  96. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011;16: 139-44.
  97. Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs* 2011; 71: 2405-19.
  98. Thompson GR 3rd, Lewis JS 2nd. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 83-94.
  99. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 580-6.
  100. Trifillio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1793-6.
  101. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 17-25.