

# Antifungale combinatietherapie

Anti-fungal combination therapy

**Auteurs** J.W. van 't Wout en B.J. Rijnders

**Trefwoorden** antifungale middelen, combinatietherapie, systemische schimmelinfecties

**Key words** antifungals, combination therapy, invasive mycoses

## Samenvatting

De meerwaarde van antifungale combinatietherapie is alleen voor cryptokokkenmeningitis overtuigend aangetoond in prospectieve studies. Bij deze infectie is een rol weggelegd voor flucytosine in combinatie met amfotericine B en mogelijk ook met fluconazol. Voor candidemie suggereert 1 studie een toegevoegde waarde van de combinatie van amfotericine B en fluconazol, maar deze behandeling heeft geen navolging gevonden in de kliniek. Ook voor *Aspergillus*-infecties zijn er onvoldoende gegevens om op dit moment primaire combinatietherapie te geven. Gezien de slechte prognose bij falen van de therapie is er mogelijk wel een rol voor combinaties van bijvoorbeeld voriconazol of amfotericine B en een echinocandine als 'salvage' therapie.

(Tijdschr Infect 2008;3:144-9)

## Summary

The value of antifungal combination therapy has only been proven for cryptococcal meningitis in prospective randomized clinical trials. For this infection flucytosine in combination with amphotericin B and possibly with fluconazole is preferred. Only 1 trial suggests a better outcome when amphotericin B and fluconazole are combined in patients with candidemia, but this treatment strategy has not been widely accepted in clinical practice. There are insufficient data to advocate primary combination therapy for invasive aspergillosis at this moment. Because of the poor prognosis of treatment failure a combination of voriconazole or amphotericin B and one of the echinocandins can be considered as salvage therapy for this infection.

## Inleiding

Invasieve schimmelinfecties komen voor bij hemo-oncologische patiënten, bij patiënten op een afdeling Intensive Care (IC) en bij patiënten met hiv/aids. De belangrijkste verwekkers zijn *Candida albicans* en andere *Candida*-speciës, *Aspergillus*-speciës, *Cryptococcus neoformans* en de verwekkers van zygomycose. Voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties heeft de arts tegenwoordig de beschikking over een scala van antifungale middelen (zie Tabel 1 op pagina 145). In de meeste studies is, ook met de nieuwere middelen, het succespercentage van de behandeling met antifungale middelen niet hoger dan 50-76%. De belangrijkste reden hiervoor is dat invasieve mycosen vaak optreden bij immunogecompromitteerde patiënten en patiënten met com-

plexe pathologische beelden. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de bestaande literatuur over combinatietherapie met antifungale middelen.

De belangrijkste reden om combinatietherapie met antifungale middelen te geven is verhoging van de effectiviteit van de behandeling. Andere redenen kunnen zijn: verbreding van het spectrum, vermindering van de toxiciteit en voorkoming van resistentie.<sup>1,2</sup> Een recente observatie in Nederland toont primaire azolresistentie bij 5% van de *Aspergillus fumigatus*-stammen. Wanneer dit percentage toeneemt, kan dat in de toekomst een argument zijn om primaire combinatietherapie te geven. De nadelen van antifungale combinatietherapie zijn een verhoging van de kosten, een toename van het risico op bijwerkingen en interacties, en potentieel antagonisme.

**Tabel 1. Geregistreerde middelen voor de behandeling van de meest voorkomende opportunistische invasieve mycosen bij volwassenen.**

Middel	Toedieningsmogelijkheid	Dosering	(Geregistreerde) indicatie voor invasieve mycosen
fluconazol	intraveneus oraal	400 mg 1 dd 400 mg 1 dd oplaaddosis 800 mg	invasieve <i>Candida</i> -infecties; cryptokokkenmeningitis
itraconazol	intraveneus oraal	200 mg, 2 dd gedurende 2 dagen daarna 1 dd 200 mg, 3 dd gedurende 3 dagen, daarna 2 dd	invasieve <i>Aspergillus</i> -infecties <sup>a</sup>
voriconazol	intraveneus oraal	6 mg/kg 2 dd gedurende 1 dag, daarna 4 mg/kg 2 dd 400 mg 2 dd gedurende 1 dag, daarna 200 mg 2 dd <sup>b</sup>	invasieve <i>Aspergillus</i> -infecties; ernstige, invasieve fluconazol- resistente <i>Candida</i> -infecties
posaconazol	oraal	400 mg 2 dd of 200 mg 4 dd <sup>c</sup>	invasieve <i>Aspergillus</i> -infecties <sup>a</sup>
caspofungine	intraveneus	50 mg 1 dd, oplaaddosis 70 mg	invasieve <i>Candida</i> -infecties; <i>Aspergillus</i> -infecties <sup>a</sup>
amfotericine B	intraveneus	0,6-1 mg/kg 1 dd	invasieve <i>Candida</i> - en <i>Aspergillus</i> -infecties; cryptokokkenmeningitis
liposomaal amfotericine B	intraveneus	3-5 mg/kg 1 dd	invasieve <i>Candida</i> - en <i>Aspergillus</i> -infecties <sup>d</sup>
amfotericine B lipid complex (ABLC)	intraveneus	3-5 mg/kg 1 dd	invasieve <i>Candida</i> - en <i>Aspergillus</i> -infecties <sup>d</sup>
flucytosine	intraveneus, oraal	25 mg/kg 4 dd	invasieve <i>Candida</i> -infecties; cryptokokkenmeningitis (in combinatie met amfotericine B)

<sup>a</sup>=formele registratie alleen bij falen of niet verdragen van de standaardtherapie (amfotericine B), <sup>b</sup>=in een aantal centra in Nederland wordt bij ernstige *Aspergillus*-infecties die oraal behandeld worden de Amerikaanse, hogere dosering van 2 x 3 mg/kg (meestal 300 mg 2 dd) per dag aangehouden, <sup>c</sup>=indien niet kan worden gecombineerd met een vetrijke maaltijd, <sup>d</sup>=indien conventioneel amfotericine is gecontra-indiceerd in verband met nierfunctiestoornissen.

### Achtergrond, in-vitrogegevens en dier-experimentele studies

De mogelijke interacties tussen antifungale middelen worden omschreven als synergisme, antagonisme, additie en indifferentie. Van synergisme spreekt men wanneer het gecombineerde effect van 2 middelen groter is dan de som van de afzonderlijke effecten. Van antagonisme wordt gesproken wanneer het effect van de combinatie kleiner is dan het effect van één van de afzonderlijke middelen. Bij additie is het effect van de combinatie gelijk aan de som van de afzonderlijke effecten en bij indifferentie is het effect van de combinatie gelijk aan het effect van het meest werkzame middel. Combinatie van antifungale middelen kan theoretisch

onderbouwd worden door farmacokinetische en farmacodynamische argumenten. Farmacokinetische overwegingen kunnen er bijvoorbeeld toe leiden flucytosine toe te voegen aan amfotericine B bij infecties van het centraal zenuwstelsel en bij endoftalmitis vanwege de uitstekende penetratie van dit middel in de meninges en het oog. Farmacodynamische argumenten kunnen ontleend worden aan de verschillende werkingsmechanismen. Zo werken de azolen door remming van de biosynthese van ergosterol, een component van de fungale celmembranen, de echinocandinen door remming van de synthese van (1,3)-D-glucan, een onderdeel van de fungale celwand, en amfotericine B door irreversibele binding aan ergosterol in de fungale

**Tabel 2. Gepubliceerde prospectieve gerandomiseerde studies naar antifungale combinatie-therapie voor invasieve mycosen.**

Auteur	Type infectie	Combinatie	Uitkomst
Bennett <sup>5</sup>	cryptokokkenmeningitis	AMB (0,3 mg/kg) + 5FC (150 mg/kg) (n=24) versus AMB (0,6 mg/kg) (n=27)	combinatie beter
Van der Horst <sup>6</sup>	cryptokokkenmeningitis	AMB (0,7 mg/kg) + 5FC (100 mg/kg) (n=202) versus AMB (0,7 mg/kg) (n=179)	combinatie beter (niet significant)
Mayanja <sup>8</sup>	cryptokokkenmeningitis	FLUC (200 mg) + 5FC (150 mg/kg) (n=30) versus FLUC (200 mg) (n=28)	combinatie beter
Kujath <sup>10</sup>	chirurgische <i>Candida</i> -infecties	AMB (0,5 mg/kg) + 5FC (3 x 2,5 g) (n=20) versus FLUC (300 mg) (n=20)	geen verschil/ combinatie snellere sterilisatie
Abele-Horn <sup>11</sup>	candidemie/pneumonie intensive care	AMB (1-1,5 mg/kg) + 5FC (3 x 2,5 g) (n=36) versus FLUC (200 mg) (n=36)	geen verschil/ combinatie snellere sterilisatie
Rex <sup>4</sup>	candidemie	FLUC (800 mg) + AMB (0,7 mg/kg) (n=107) versus FLUC (800 mg) (n=112)	combinatie beter (niet significant)/ snellere sterilisatie
Caillot <sup>21</sup>	aspergillose	L-AMB (3 mg/kg) + CAS (50 mg/kg) (n=15) versus L-AMB (10 mg/kg) (n=15)	geen significant verschil

AMB=amfotericine B desoxycholaat, 5FC=5-fluorocytosine, FLUC=fluconazol, L-AMB=liposomaal amfotericine B, CAS=caspofungine.

celmembraan. Hierdoor zou op theoretische gronden synergie van de combinatie van azolen en echinocandinen worden verwacht en antagonisme tussen amfotericine B en azolen. Helaas leveren de vele in-vitro- en dierexperimentele studies geen consequente bevindingen op. Zo is voor het gecombineerde effect van amfotericine B en fluconazol op *Candida* in vitro zowel een additief effect, antagonisme als indifferentie beschreven, terwijl in dierexperimenten antagonisme en indifferentie zijn gemeld.<sup>3</sup> Inmiddels is er een grote klinische studie verricht die een toename van de klinische effectiviteit van de combinatie aantoonde.<sup>4</sup> Andere meldingen van antagonisme tussen bijvoorbeeld itraconazol en amfotericine B zijn sterk afhankelijk van de experimentele condities. Hoewel de voornoemde preklinische experimenten een leidraad kunnen vormen voor het ontwerpen van klinische studies, kunnen er geen conclusies uit worden getrokken over de behandeling van patiënten.

### Klinische studies naar combinatietherapie bij cryptokokkenmeningitis

Combinatietherapie voor een systemische mycose is voor het eerst toegepast bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis. In 1979 publiceerden Bennett et al. een gerandomiseerde studie waarin amfotericine B monotherapie gedurende 10 weken werd vergeleken met amfotericine B in combinatie met flucytosine gedurende 6 weken bij immunocompromitteerde patiënten met cryptokokkenmeningitis (zie Tabel 2).<sup>5</sup> Ondanks (of misschien wel dankzij) de lagere dosis amfotericine en de kortere behandelingsduur was de combinatietherapie effectiever, gemeten aan snelheid van sterilisatie van de liquor en de kans op een recidief. Kritiek op deze studie was de matige overallrespons, mogelijk ten gevolge van de lage dosering amfotericine B. In een latere studie bij hiv/aids-patiënten met cryptokokkenmeningitis leek de combinatie van amfotericine B met flucytosine beter dan amfotericine alleen, maar het verschil was niet significant.<sup>6</sup> Voor de

onderhoudstherapie werden de patiënten uit deze studie een tweede maal gerandomiseerd, ditmaal tussen fluconazol en itraconazol. In een multivariaatanalyse was de toevoeging van flucytosine aan het initiële regime een onafhankelijke positieve factor voor sterilisatie van de liquor.<sup>6</sup> In een kleinere studie bij aids-patiënten met cryptokokkenmeningitis was de combinatie van amfotericine B en flucytosine effectiever dan fluconazol.<sup>7</sup> In een gerandomiseerde studie in Afrika was de combinatie van fluconazol met flucytosine effectiever dan fluconazol alleen bij aids-patiënten met cryptokokkenmeningitis, evenals in een open studie ten opzichte van gepubliceerde gegevens voor monotherapie fluconazol of amfotericine B.<sup>8,9</sup> De tendens van al deze studies is dat flucytosine, mits goed gedoseerd en gecontroleerd met spiegelbepalingen voor toxiciteit, een waardevolle toevoeging is aan amfotericine B (en wellicht ook aan fluconazol) bij de initiële behandeling van cryptokokkenmeningitis. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk gelegen in de uitstekende diffusie van flucytosine naar de liquor cerebrospinalis.

### Klinische studies naar combinatietherapie bij *Candida*-infecties

Er zijn weinig of geen goede vergelijkende studies voor de behandeling van *Candida*-infecties met combinatietherapie. Bovendien worden deze studies gecompliceerd door het feit dat ze vaak over heterogene patiëntengroepen gaan en door de diversiteit aan *Candida*-speciës, waarvan er sommige gedeeltelijk (*C. glabrata*) of volledig (*C. krusei*) resistent zijn tegen fluconazol. In een kleine studie op een IC bij patiënten met een surgical-site-infectie door *Candida* leek de combinatie van amfotericine B met flucytosine effectiever dan fluconazol in het elimineren van *Candida*, zonder effect op de overleving.<sup>10</sup> In een vergelijkbare studie was er evenmin verschil in overleving tussen amfotericine B plus flucytosine versus fluconazol bij IC-patiënten met candidemie of pneumonie, waarbij aangetekend moet worden dat *Candida*-pneumonie op de IC een zeldzaamheid is en waarschijnlijk overgediagnosticeerd wordt op grond van positieve sputumkweken met *Candida* bij een patiënt met longinfiltraten. De microbiologische respons in deze studie was wel beter bij de patiënten die combinatietherapie hadden gekregen.<sup>11</sup>

In een grotere studie werd fluconazol vergeleken met de combinatie van fluconazol met amfotericine B gedurende de eerste 5 dagen bij niet-neutropenische patiënten met candidemie.<sup>4</sup> Er was geen statistisch significant verschil in overleving, wel was er een sig-

nificant verschil in de snelheid waarmee de bloedkweken steriel werden ten gunste van de combinatietherapie. Doordat er een scheve verdeling was in de ernst van de apache II-score bij de randomisatie (ten ongunste van fluconazol monotherapie) en de trend tot beter resultaat van de combinatietherapie beperkt was tot patiënten met een intermediaire apachescore, kunnen uit deze studie geen eenduidige conclusies worden getrokken. Mogelijk is er een voordeel van de combinatie op IC's met een hoge incidentie van non-albicansspeciës, zoals *C. krusei*, maar daarvoor zijn tegenwoordig betere alternatieven in de vorm van de echinocandinen caspofungine, micafungine en anidulafungin.<sup>12,13</sup> Ten slotte werd in een gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat de combinatie van lipidgeassocieerd amfotericine B met mycograb, een humaan recombinant monoklonaal antilichaam tegen heatshockproteïne 90, effectiever was dan amfotericine alleen bij patiënten met invasieve *Candida*-infecties.<sup>14</sup> De toepasbaarheid van deze bevindingen is momenteel beperkt, omdat amfotericine B, nu er echinocandines gebruikt kunnen worden, minder vaak wordt ingezet ter behandeling van candidemie. Tevens was het aantal patiënten met positieve kweken op de dag van inclusie veel lager in de controlegroep en werd geen verbetering van de overleving gezien met gebruik van mycograb. Bevestiging van deze hoopgevende bevindingen is dan ook noodzakelijk. Hoewel er geen vergelijkende studies zijn, is het vanwege de goede penetratie van flucytosine in het oog en in de liquor te overwegen dit middel te combineren met amfotericine B bij de behandeling van *Candida*-endoftalmitis of -meningitis.

### Klinische studies naar combinatietherapie bij *Aspergillus*-infecties

Hoewel de behoefte aan verhoogde effectiviteit door combinatietherapie het grootst is bij de behandeling van *Aspergillus*-infecties, zijn er juist voor deze indicatie geen goede prospectieve, gerandomiseerde studies. Zowel voor primaire therapie als voor 'salvage' therapie zijn er wel een aantal open studies met combinatietherapie. In een open studie naar de eerstelijnsbehandeling van invasieve aspergillose bij hematologische patiënten was er geen verschil tussen liposomaal amfotericine B of de combinatie van liposomaal amfotericine B met itraconazol.<sup>15</sup> De overallrespons op therapie was overigens zeer laag in deze studie. De combinatie van voriconazol en caspofungine werd als primaire therapie onderzocht bij patiënten met invasieve aspergillose na orgaantransplantatie.<sup>16</sup> In

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Flucytosine in combinatie met amfotericine-B leidt tot snellere sterilisatie van de liquor bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis. Deze combinatietherapie heeft dan ook de voorkeur.
2. Er zijn onvoldoende gegevens om combinatietherapie toe te passen bij invasieve *Candida*-infecties. Wel is toevoeging van flucytosine op farmacokinetische gronden aan te bevelen bij *Candida*-endoftalmitis en -meningitis.
3. Er zijn op dit moment onvoldoende wetenschappelijke aanwijzingen om combinatietherapie te gebruiken als eerstelijnsbehandeling van invasieve aspergillose. De rol van de combinatie van een azol of amfotericine B met een echinocandine bij het falen van de eerstelijnsbehandeling van invasieve aspergillose is eveneens onduidelijk.

vergelijking met een historische controlegroep die behandeld werd met lipidgeassocieerde amfotericine B-preparaten, was de combinatie van voriconazol en caspofungine effectiever (90-dagensurvival 76,5 versus 51%). Bij beenmergtransplantatiepatiënten met invasieve aspergillose werd onderzocht of de combinatie van voriconazol met caspofungine effectiever was dan voriconazol alleen als 'salvage' therapie na falen van amfotericine B en lipide formuleringen van amfotericine B.<sup>17</sup> In een multivariaatanalyse was de combinatie effectiever dan voriconazol alleen ('hazard ratio' 0,28), onafhankelijk van andere prognostische factoren, zoals het type transplantatie. In een latere analyse van de prognostische factoren voor de uitkomst van invasieve aspergillose kon het gunstige effect van deze combinatietherapie echter niet bevestigd worden voor de totale populatie van patiënten.<sup>18</sup> In een open studie bij patiënten met bewezen (n=6), vermoedelijke (n= 4) of mogelijke (n=20) *Aspergillus*-pneumonie en falen op amfotericine B was de combinatie van liposomaal amfotericine B (3-5 mg/kg) en caspofungine (50 mg) effectief bij 60% van de patiënten.<sup>19</sup> In een andere studie was de effectiviteit van 'salvage' therapie bij invasieve aspergillose na behandeling met onder andere voriconazol met diverse combinaties van antifungale middelen 55%.<sup>20</sup> Uit deze studie kunnen geen conclusies getrokken worden met betrekking tot specifieke combinaties. Onlangs werd een kleine prospectieve studie gepubliceerd, waarin de effectiviteit van liposomaal amfotericine B (3 mg/kg) in combinatie met caspofungine (50 mg dd) werd vergeleken met een hoge dosis liposomaal amfotericine B (10 mg/kg) bij patiënten met bewezen of vermoedelijke invasieve aspergillose. De combinatietherapie was succesvol bij 10/15 patiën-

ten, terwijl de hogere dosis liposomaal amfotericine B slechts succesvol was bij 4/15 patiënten. Gezien het geringe aantal onderzochte patiënten kon deze studie het nut van combinatietherapie in de eerste lijn niet aantonen.<sup>21</sup> Grotere, prospectieve, gerandomiseerde studies waarin de combinatie van een azol met een echinocandine wordt onderzocht voor de primaire behandeling van invasieve aspergillose, worden momenteel gestart. Resultaten van deze studies zullen echter nog meerdere jaren op zich laten wachten.

### Conclusie

Afdoende bewijs om combinatietherapie, in dit geval amfotericine B met flucytosine, altijd te gebruiken is er alleen voor cryptokokkenmeningitis. Voor *Candida*-infecties ontbreekt het bewijs. Wel is bij bepaalde infecties, zoals meningitis of endoftalmitis, te overwegen flucytosine toe te voegen in verband met de goede penetratie van dit middel in de liquor en het oog. Hoewel een aantal observationele studies en studies met een historische controlegroep suggereren dat de combinatie van voriconazol en caspofungine toegevoegde waarde heeft als 'salvage' therapie voor invasieve *Aspergillus*-infecties, is er op dit moment onvoldoende bewijs om deze combinatie als primaire therapie te adviseren. Wij willen hierbij benadrukken dat de winst die bereikt wordt door het vroegtijdig diagnosticeren en dus behandelen van invasieve aspergillose met behulp van onder meer het bepalen van *Aspergillus*-antigeen in het serum en bronchoalveolaire lavage, en het laagdrempelig verrichten van hogeresolutiecomputertomografie, veel groter is dan het nog niet aangetoonde voordeel van combinatietherapie in de eerste lijn.

## Referenties

1. Wheat LJ. Combination therapy for aspergillosis: is it needed, and which combination? *J Infect Dis* 2003;187:1831-2.
2. Rex JH, Wingard JR, Wenzel R, Herbrecht R, Sobel J, Edwards JE. The design of clinical trials that evaluate antifungal prophylaxis and combination therapy: introduction and overview. *Clin Infect Dis* 2004;39:S165-9.
3. Baddley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy: clinical potential. *Drugs* 2005;65:1461-80.
4. Rex JR, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in non-neutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1121-8.
5. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;301:126-31.
6. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill RJ, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
7. Larsen RA, Leal MA, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:183-7.
8. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, Yamashita H, Nalongo K, Watanabe K, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1362-6.
9. Larsen RA, Bozette SA, Jones BE, Haghghat D, Leal MA, Tilles JG, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
10. Kujath P, Lerch P, Kochendorfer C, Boos C. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993;21:376-82.
11. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A Randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24:426-32.
12. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006;355:1154-9.
13. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-8.
14. Pahl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Van der Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multi-center trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1404-13.
15. Kontoyannis DP, Boktour M, Hanna H, Torres HA, Hachem R, Raad II. Itraconazole added to a lipid formulation of amphotericin B does not improve outcome of primary treatment of invasive aspergillosis. *Cancer* 2005;103:2334-7.
16. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective observational study. *Transplantation* 2006;81:320-6.
17. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
18. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44:531-40.
19. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heany ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia. *Cancer* 2003;97:1025-32.
20. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006;107:2888-97.
21. Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Cancer* 2007;110:2740-6.

Ontvangen 5 juli 2007, geaccepteerd 21 januari 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. dr. J.W. van 't Wout, internist-infectioloog

Bronovo Ziekenhuis  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Bronovolaan 5  
2597 AX Den Haag  
E-mailadres: jwvantwout@planet.nl

Dhr. dr. B.J. Rijnders, internist-infectioloog

Erasmus MC  
Afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.