

Antifungal Yönetimi

Antifungal Stewardship

Özlem Kurt-Azap 

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Bağışıklığı zayıflamış hastaların sayısının artmasına bağlı olarak invazif fungal enfeksiyon sıklığı da artmıştır. Yüksek mortalite oranları ve maliyetin yanı sıra antifungal direnci oranlarındaki artış da antifungal yönetimi (AFY) programlarının uygulanması için belirleyici olmuştur. AFY programlarının temel amacı maliyeti azaltmaktan çok, sağlık bakımının kalitesini artırıp iyi klinik sonuçlar elde etmektir. Bu çerçevede antifungal ilaçların uygun kullanımı sağlanarak istenmeyen etkiler ve direnç gelişme olasılığı en aza indirilebilecektir. AFY programları, gerek tanı ve tedaviye ilişkin kanıtların daha az ve karışık olması, gerekse antifungal ilaç seçeneklerinin azlığı nedeniyle, antibakteriyel yönetimi programları kadar yaygın uygulanmamaktadır. Hızlı tanı yöntemleri ve terapötik ilaç düzeyi takibi, AFY programlarının kilit bileşenleridir. Mevcut veriler, AFY programlarının uygulanabilir, sürdürülebilir, benimsenebilir olduğuna işaret etmekte; rutin işlemlerde kullanılmasını desteklemektedir. *Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 150-3.*

Anahtar Sözcükler: Antifungal yönetimi, invazif fungal enfeksiyonlar.

Abstract

Invasive fungal infections are commonly detected because of increasing number of immunocompromised patients. Emerging antifungal resistance in addition to high mortality and costs are the triggers for the implementation of antifungal stewardship (AFS) programmes. The aim of stewardship programmes is the quality improvement in health care and better outcomes for the patients rather than the costs. Optimizing the use of antifungal drugs to achieve the best outcomes while minimizing adverse events and the emergence of resistance are the accompanying goals. AFS is less established than antibacterial stewardship because of a narrower and more complex evidence base along with only a few number of available drugs. Rapid diagnostic tools and therapeutic drug monitoring are the key components of the AFS programmes. Available data show that AFS programmes are feasible, sustainable and well accepted and favor the implementation of AFS programmes in routine care. *Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 150-3.*

Key Words: Antifungal stewardship, invasive fungal infections.

Giriş

Fungal enfeksiyonların morbidite, mortalitesinin yüksek olması ve tanıda yaşanan güçlükler nedeniyle antifungal tedavi genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Yüksek maliyet ve direnç oranları nedeniyle donanımı yeterli olan sağlık kuruluşlarında ampirik tedaviden çok preemptif tedavi yoluna gidilmeye çalışılmaktadır. İnvazif fungal enfeksiyon (İFİ) tedavisinde geç kalmadan antifungal ilacı başlamak, ancak gereksiz ve uygunsuz antifungal ilaç kullanımını da azaltmak üzere "antifungal yönetimi" (AFY) yaklaşımı geliştirilmiştir (1).

Antifungal Yönetimi Programları

AFY, antimikrobiyal yönetimi (AMY)'ne göre daha az bilinmektedir. AMY programlarının uygulanmasıyla elde

edilen olumlu sonuçlarla bu alana olan ilgi artmıştır. AMY dendiğinde antifungal, antiviral ve antiparaziter yönetiminden çok, antibakteriyel yönetimi anlatılmak istenmektedir (1). AFY ise -adından da anlaşılacağı gibi- doğrudan fungal enfeksiyonlarda antifungal ilaçların doğru ve uygun kullanımına yöneliktir. Sonuçta "yönetim" (İngilizcesi "stewardship") sözcüğüyle vurgulanmak istenen, masrafların kısılması gibi konulardan çok; optimal antifungal ilaç rejimi, dozu, tedavi süresi ve uygulama yolu seçilerek hastaların aldığı sağlık bakımının niteliğini artırmak ve daha iyi tedavi sonuçları almaktır (2). Bu çerçevede değerlendirildiğinde AFY programlarının amacı, antifungal ilaçları, yan etkilerini ve direnci en aza indirecek şekilde kullanarak en iyi klinik sonuçları elde etmektir. Kısaca antifungal ilaçların kullanımını iyi yönetmektir.

ORCID iD of the author: Ö.K.A. 0000-0002-3171-8926

Cite this article as: Kurt-Azap Ö. [Antifungal stewardship]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 150-3. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Özlem Kurt-Azap, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bahçelievler, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: ozlem.azap@gmail.com

(Geliş / Received: 21 Haziran / June 2019; Kabul / Accepted: 20 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.59

Bakteriyel ve fungal infeksiyonların tanı, izlem ve tedavilerine ilişkin farklılıklar, AMY ve AFY programları arasında da farklılıklara yol açmaktadır (Tablo 1). AFY programlarını oluşturanın ilk aşaması, multidisipliner bir ekip (veya takım) kurmaktır (4,5). AFY ekibinin, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, tıbbi mikrobiyolog, klinik farmakolog, bilgi işlem uzmanı, infeksiyon kontrol hemşiresi ve hastane epidemiyoloğundan oluşması önerilmektedir. AFY ekibi, infeksiyon kontrol komitesi, hastane eczanesi ve hastane yönetimiyle yakın çalışma içinde olmalıdır (4). Bu işbirliğine ek olarak, ekip üyelerinin her biri öncü konumda birer "rol modeli" olmalıdır (5).

Antifungal Yönetimini Gerektiren Hasta Grupları

AFY'de iki önemli konudan ilki, ampirik tedavi başlama indikasyonları; ikincisi ise tedavi başlama ve sonlandırma konusunda yol gösterici olabilecek, güvenilir tanı testleridir (6). Ampirik tedavi başlarken hastanın klinik durumu, primer hastalığı ve komorbiditeleri dikkate alınarak hangi etkenler öncelikli olarak düşünülüyorsa onlara yönelik tedavi başlanır. Ayrıca hastanın izlendiği birimdeki etken dağılımı ve antifungal duyarlılık oranları da ampirik tedaviyi belirlemede önemlidir. Örneğin *Candida* türleri özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde giderek artan bir sorun olmaktadır (6). Birçok çalışmada kandidemide erken başlanan uygun ampirik antifungal tedavinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (7). Kandidemi tanısında biyobelirteç kullanımına ilişkin çalışmalar vardır (8). Ancak gerek pahalı olmaları gerekse elde edilmelerinin güç olması nedeniyle en sık kullanılan yöntem kan kültürüdür. Kan kültürlerinin de geç sonuçlanması nedeniyle antifungal ilaçların, özellikle ekinokandinlerin kullanımında

belirgin bir artış söz konusudur. İFİ'lerin tedavisinde mevcut rehberlerin kullanılması hem tedavi başarısını artırmakta hem de antifungal ilaç tüketimini azaltmaktadır. Richardson ve arkadaşları (9)'nın yaptığı çalışmada, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Derneği kandidemi rehberi esas alınarak oluşturulan bir rehber eşliğinde AFY programı uygulanmış ve uygun olmayan antifungal kullanımının %90 oranında azalmasıyla birlikte invazif kandidiyaza bağlı mortalite de %58 azalmıştır.

İFİ'ler açısından risk altında olan önemli bir diğer grup hasta da immünoşüprese hastalardır. Özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda görülen İFİ'lerde mortalite %39'larda olduğundan ampirik antifungal kullanımı çok yaygındır (10). Lachenmayr ve arkadaşları (1)'nin hematoloji-onkoloji hastalarının izlendiği bir serviste yaptıkları çalışmada AFY programı çerçevesinde 56 öneride bulunmuşlardır. Bu önerilere uyumun %66 civarında olduğu saptanmış ve doğru ilaç seçiminde %15, doğru doz belirlenmesinde %19 artış olurken; yan etkilerde %13 oranında bir azalma olmuştur.

Antifungal Yönetiminin Sonuçları

Antifungal ilaç kullanımının uygunluğunu değerlendiren bir çalışmada profilaksilerin %40, ampirik tedavilerin %78.6, pre-emptif tedavilerin %50 ve spesifik tedavilerin ise %25 oranında uygun olmadığı görülmüştür (11). AFY programının uygulanmasıyla YBÜ'lerde antifungal ilaç kullanımı %50 oranında azalmıştır (12). Antifungal ilaçların sık, uygunsuz kullanımına ve AFY programlarının uygulanmasıyla elde edilen olumlu sonuçlara ilişkin daha birçok çalışma vardır (13-16). Mondain ve arkadaşları (13), yoğunluğunu hematoloji hastalarının oluşturduğu bir hastanede altı yıllık AFY programı deneyimi

Tablo 1. Antimikrobiyal ve Antifungal Yönetim Programları Arasındaki Farklılıklar*

Özellik	Antimikrobiyal Yönetim	Antifungal Yönetim
Tanıya ilişkin	C-reaktif protein Prokalsitonin Kültür: Daha erken sonuç elde edilir	β -D-glukan Galaktomannan Bilgisayarlı tomografi Kültür: Erken sonuç elde etmek zor; derin yerleşimli olduğu durumda daha zor
Duyarlılık testleri	Standardize edilmiş durumda	Geliştirilmeye çalışılıyor
Profilaktik yaklaşım	Belirlenmiş	Tam olarak belirlenmiş değil
Kişiyeye özel tedavi	Uygulanabilir	Uygulanması zor
Tedavi konusunda uzlaşma	Genellikle var	Henüz tam bir uzlaşma yok

*Kaynak 3'ten değiştirilerek alınmıştır.

Tablo 2. Türkiye'de Bulunan Sistemik Antifungal İlaçlar

Antifungal İlaç	Normal Dozu	İlaç Düzeyi Takibi	
Lipozomal amfoterisin B	3-5 mg/kg/gün	Yok	
Triazololler	Flukonazol İtrakonazol Vorikonazol Posakonazol	İlk gün 800 mg, sonra 400 mg/gün Dozu ilacın formülasyonuna göre değişir İlk gün 2x6 mg/kg, sonra 2x4 mg/kg/gün İlk gün 2x300 mg, sonra 300 mg/gün	Yok Evet Evet Evet
Ekinokandinler	Kasopofungin Anidulafungin Mikafungin	İlk gün 70 mg, sonra 50 mg/gün İlk gün 200 mg, sonra 100 mg/gün 100 mg/gün	Yok Yok Yok

Tablo 3. Candida Türlerinin Duyarlılıkları (18)

Candida Türü	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Flusitozin	AmB	Ekinokandin
<i>C. albicans</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>C. tropicalis</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>C. parapsilosis</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Du / Di
<i>C. glabrata</i>	Du-DB / Di	Du-DB / Di	Du-DB / Di	Du-DB / Di	Duyarlı	Du / O	Duyarlı
<i>C. krusei</i>	Dirençli	Du-DB / Di	Duyarlı	Duyarlı	O / Di	Du / O	Duyarlı
<i>C. lusitanae</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Du / Di	Duyarlı

AmB: amfoterisin B, Du: duyarlı, Du-DB: doza bağımlı duyarlı, Di: dirençli, O: orta duyarlı.

sonucunda uyumun %88 olduğunu ve hem tanı yöntemlerinin uygun kullanımı konusunda hem uygun tedaviye zamanında başlama konusunda çok iyi sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Talento ve arkadaşları (14)'nin YBÜ'de yürüttükleri çalışmada risk faktörleri yönünden heterojen bir hasta grubunda yeni biyobelirteçlerin kullanıma girmesiyle birlikte AFY programının da daha etkin bir hale geldiği belirtilmiştir (14). Whitney ve arkadaşları (15)'nin yaptığı çalışmada, ampirik antifungal tedavi alanların %82'sinde fungal enfeksiyona ilişkin bulgu saptanmamıştır ve AFY programının kullanıma girmesiyle birlikte yıllık antifungal ilaç maliyeti %30 oranında azalmıştır. Menichetti ve arkadaşları (16)'nin çalışmasında AFY programının bir parçası olarak enfeksiyon hastalıkları için istenen konsültasyonlar, kandidemili olgularda yapılan çok değişkenli analiz sonucunda, ölüm oranını azaltmada bağımsız bir değişken olarak saptanmıştır.

Antifungal Yönetimi Programlarının Oluşturulması

AMY programlarının oluşturulmasına ilişkin olarak 2016 yılında yayımlanan rehber, AFY programlarının nasıl hazırlanacağına da ışık tutmaktadır (17). Bu rehberde vurgulanan önemli konulardan biri ülkenin hatta hastanenin koşullarına özel program hazırlanmasıdır. Örneğin ilaç önerilirken ulaşılabilir olan ilaçlar esas alınmalıdır. Bu bağlamda Türkiye'de bulunan sistemik antifungal ilaçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tanı testlerinde de benzer bir durum söz konusudur; örneğin β -D-glukan testinin yapılamadığı bir hastanede AFY programındaki tanı algoritmasında bu teste yer verilmemelidir. Diğer önemli bir konu, ilaç tüketiminin takibidir; bu takip maliyet üzerinden bir takip olmayıp genellikle tedavi dozu veya kutu takibi şeklinde olmalıdır (17).

AFY programlarında yer alması gereken öneriler, aşağıdaki sorulara yanıt verebilmelidir: [1] Antifungal ilaç ne zaman başlanacak? [2] Hangi ilaç başlanacak? [3] Klinik ve laboratuvar açıdan neler yapılmalı? [4] Tedavi yanıtı izleminde hangi parametreler izlenecek? [5] Başlanan ilaç ne zaman kesilecek? [6] Hangi klinik veya laboratuvar bulguları olduğunda antifungal vermeye gerek yok?

AFY programlarında hangi durumlarda tedavi verilmesi gerektiğinin belirlenmesi kadar hangi durumlarda verilmesine gerek olmadığını belirtmesi de önemlidir. Örneğin solunum yolu örneklerinde *Candida* üremesinin antifungal tedavi başlamayı gerektirmeyen bir durum olduğu AFY programında belirtilmelidir (17,18). Kandidiyaz ve aspergilloz için ayrı ayrı olmak üzere AFY programında yer alabilecek başlıklara ilişkin örnekler aşağıda verilmiştir.

İnvazif Kandidiyazda Antifungal Yönetimi (3,18,19)

Tedavi Ne Zaman Başlanmalı?

Ampirik tedavi: Risk faktörleri (*Candida* kolonizasyonu vb.) ve ateş varsa.

Özelleştirilmiş tedavi: [1] Kan, doku veya steril vücut sıvısında herhangi bir *Candida* türünün üremesi; [2] üriner sistem enfeksiyonu semptomlarına kandidürinin eşlik etmesi; [3] doku örneklerinde *Candida*'nın histopatolojik olarak gösterilmesi halinde.

Hangi İlaç Başlanmalı?

Ampirik tedavi başlarken hastanın izlendiği birimdeki etken dağılımı göz önünde bulundurulmalıdır. *Candida* türlerinin antifungallere duyarlılıkları türe özgü olduğundan etken izole edildiğinde tedavi, uygun değilse, değiştirilmelidir (Tablo 3).

Hastalar Nasıl İzlenmeli?

Tüm hastalardan [1] Günahırı (iki günde bir) kan kültürü alınmalı; [2] transtorasik ekokardiyografi yapılmalı; gerekirse transözofageal ekokardiyografi yapılmalı.

Nötropenik olmayan hastalarda [1] santral venöz kateter çekilmeli; [2] antifungal başladıktan sonraki ilk hafta içinde fundoskopik muayene yapılmalı.

Nötropenik hastalarda [1] kandidemi kaynağı hastanın endojen florası da olabileceğinden santral venöz kateterin çekilmesi konusu değerlendirilmeli; [2] fundoskopik muayene nötropeniden çıktıktan sonraki hafta içinde yapılmalı.

Tedavi Ne Zaman Kesilmeli?

Uzak tutulumu olmayan kandidemi olguları için son negatif kan kültüründen sonra en az 14 gün.

Uzak tutulumu olan kandidemi olguları için [1] endoftalmi için 6 hafta; [2] endokardit için kapak cerrahisinden sonra en az 6 hafta.

İnvazif Aspergillozda Antifungal Yönetimi (3,20,21)

Tedavi Ne Zaman Başlanmalı?

Ampirik tedavi: Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altında ateşi olan yüksek risk grubundaki hastalar (hematopoetik kök hücre alıcıları, akut myeloid lösemi tedavisi alanlar).

Preemptif tedavi: [1] İki ardışık örnekte serum galaktomannan optik daniste indeksi (ODI)'nin ≥ 0.5 olması; [2] BAL galaktomannan ODI'nin ≥ 1 olması; [3] tomografide invazif pulmoner aspergillozla uyumlu tipik bulguların olması.

Spesifik tedavi: Normalde steril olan bir vücut bölgesinden elde edilen materyalde direkt veya boyalı mikroskopik incelemede veya histopatolojik incelemede mantar görülmesi.

Tedavi Ne Zaman Kesilmeli?

Ampirik tedavi: Hasta, nötopeniden çıktıktan sonra akciğerlerde infiltrasyon görülmediği durumda.

Preemptif tedavi: Kesin tedaviye ulaşıp ulaşılmadığına göre değerlendirilir.

Spesifik tedavi: Klinik ve mikrobiyolojik bulguların yanı sıra radyolojik bulgular da tamamen düzeldiğinde.

Antifungal Yönetiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

AMY programlarının temel başlıklarından biri yapılandırılmış ölçütlerle programın etkinliğinin değerlendirilmesidir (17). Birçok parametre gözden geçirilerek uygun ölçütler belirlenir. Örneğin programın başarısı "süreç" ve "sonuç" ölçütleri gibi iki farklı kategoride değerlendirilebilir. Süreç ölçütleri [1] fazladan tedavi süresi; [2] tedavi süresi; [3] kurumdaki tedavi algoritmasına uyum oranları; [4] laboratuvar sonuçlarına göre ilaç modifikasyon oranları; [5] oral tedaviye geçen hasta oranları olarak sıralanabilir (17). Sonuç ölçütleri ise [1] hastanede kalış süresi; [2] 30 günlük mortalite; [3] tedavi yetersizliği, rekürans vb. olarak sıralanabilir (17). Tanı ve tedavi takibine ilişkin olarak halen kullanılmakta olan ölçütlerin geliştirilmesi gerektiği belirtilmektedir (22).

Sonuç olarak, *Candida auris* gibi çok ilaca dirençli *Candida* türlerinin ve azole dirençli *Aspergillus fumigatus* gibi türlerle gelişen İFİ'lerin ortaya çıktığı ve sayılarının da giderek arttığı göz önünde bulundurulduğunda, AFY programlarına olan gereksinim daha belirgin hale gelmektedir (22-24).

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, et al. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection*. 2019; 47(4): 603-10. [CrossRef]
- Muñoz P, Bouza E. The current landscape: the need for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(Suppl. 2): ii5-12. [CrossRef]
- Azap OK, Ergönül Ö. Antifungal stewardship. In: Pulcini C, Ergönül Ö, Can F, Beović G, eds. *Antimicrobial Stewardship*. London: Elsevier, 2017: 147-63. [CrossRef]
- Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol*. 2016; 54(1): 1-22.
- Agrawal S, Barnes R, Brüggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Warris A. The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(Suppl. 2): ii37-42. [CrossRef]
- Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014; 5(1): 161-9. [CrossRef]
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(9): 3640-5. [CrossRef]
- Martinez-Jimenez MC, Muñoz P, Valerio M, et al. Candida biomarkers in patients with candidemia and bacteremia. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(8): 2354-61. [CrossRef]
- Rautemaa-Richardson R, Rautemaa V, Al-Wathiqi F, et al. Impact of a diagnostics-driven antifungal stewardship programme in a UK tertiary referral teaching hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3488-95. [CrossRef]
- Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEI-FEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1068-75.
- Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(7): 1993-9. [CrossRef]
- Valerio M, Muñoz P, Rodriguez CG, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(5): 492.e1-9. [CrossRef]
- Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013; 41(3): 621-8. [CrossRef]
- Talento AF, Dunne K, Joyce EA, et al. A prospective study of fungal biomarkers to improve management of invasive fungal diseases in a mixed speciality critical care. *J Crit Care*. 2017; 40: 119-27. [CrossRef]
- Whitney L, Al-Ghusein H, Glass S, et al. Effectiveness of an antifungal stewardship programme at a London teaching hospital 2010-16. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(1): 234-41. [CrossRef]
- Menichetti F, Bertolino G, Sozio E, et al. Impact of infectious diseases consultation as a part of an antifungal stewardship programme on candidemia outcome in an Italian tertiary-care university hospital. *J Chemother*. 2018; 30(5): 304-9. [CrossRef]
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(10): e51-77. [CrossRef]
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-50. [CrossRef]
- Cornely OA, Basetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(Suppl. 7): 19-37. [CrossRef]
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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(4): e1-60.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-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): e1-38. [CrossRef]
- Urbancic KF, Thursky K, Kong DCM, et al. Antifungal stewardship: developments in the field. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(6): 490-8. [CrossRef]
- Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(2): 134-40. [CrossRef]
- Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 362-8. [CrossRef]