



# Anidulafungina: nueva equinocandina para el tratamiento de micosis

Amalia del Palacio

Servicio de Microbiología, Unidad de Micología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

## Resumen

Los últimos fármacos antifúngicos introducidos han sido las equinocandinas, que tienen un mecanismo de acción distintivo ya que inhiben la síntesis del  $\beta$ -1,3-D-glucano, dañando la pared fúngica sin que las células humanas se afecten ya que no contienen  $\beta$ -1,3-D-glucano. Dentro de las equinocandinas, anidulafungina es la última en ser introducida comercialmente, habiendo sido aprobada recientemente por la FDA en EE.UU. para el tratamiento de la candidemia en enfermos no neutropénicos, abscesos intra-abdominales y peritonitis candidiásica. Igualmente la EMEA, en Europa, ha aprobado su uso en candidiasis invasora en enfermos no neutropénicos y en esofagitis candidiásica. Sus características le acercan al antifúngico ideal, ya que tiene un amplio espectro, es activo a concentraciones inhibitorias mínimas bajas y es fungicida para *Candida*. Además es bien tolerado, sin interacciones farmacológicas y es activo por vía intravenosa, con vida media larga y auto-biodegradable. Finalmente, anidulafungina ha demostrado una mayor eficacia terapéutica al ser comparada con el tratamiento convencional de la candidemia, pues a pesar de su mayor coste, el tratamiento con anidulafungina es una estrategia terapéutica que conlleva un ahorro económico.

## Palabras clave

Anidulafungina, Candidiasis, Tratamiento

## Anidulafungin: a new echinocandin for the treatment of mycosis

## Summary

The latest antifungal drugs introduced for clinical use are echinocandins; they possess a distinctive mechanism of action based on the inhibition of the  $\beta$ -1,3-D-glucan sintesis, through the damage of the fungal cell wall without impairment of human cells because these do not contain  $\beta$ -1,3-D-glucan. Among echinocandins, anidulafungin is the last that has received the FDA approval in the EE.UU. for the treatment of candidemia in non-neutropenic patients, intra-abdominal abscesses and peritonitis caused by *Candida*. In Europe, the EMEA has also approved its use for invasive candidiasis in non-neutropenic patients and for candidal esofagitis. The characteristics of anidulafungin are close to those of the ideal antifungal since it has a wide spectrum, is active at low minimal inhibitory concentrations and it is fungicidal for *Candida*. In addition, it is well tolerated, has few pharmacological interactions, is active intravenously, has a long half life and is auto-biodegradable. Finally, anidulafungin has shown a higher therapeutic efficiency when compared with the conventional treatment of candidemia, since although it is more expensive, the treatment with anidulafungin is highly cost effective.

## Key words

Anidulafungin, Candidiasis, Treatment

### Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio  
Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avenida de Córdoba s/n  
28041 Madrid, España  
Tel.: +34 913908239  
Fax: +34 915653765  
E-mail: apalacioh.hdoc@salud.madrid.org

Las infecciones nosocomiales fúngicas invasoras (IFI) están aumentando en esta última década, como demuestran dos estudios necrópsicos efectuados en hospitales terciarios en Europa [17] y EE.UU. [3]. Este aumento de las IFI se debe a varios factores como una mayor inmunosupresión, instrumentación y cateterización de los pacientes; un mejor tratamiento de las complicaciones de la inmunosupresión, un mayor uso de antibióticos; aunque también influye la existencia de mejores pruebas diagnósticas de IFI [6,28] y el mejor conocimiento de los factores de riesgo de IFI en los enfermos críticos no neutropénicos [4-5,21] y en los pacientes inmunosuprimidos y receptores de trasplantes [32].

Actualmente existen tres clases de antifúngicos para el tratamiento de IFI: los polienos (anfotericina B), los azoles (ketoconazol, itraconazol, fluconazol y voriconazol) y las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina). Todos estos fármacos han supuesto un evidente avance en el tratamiento de las micosis profundas, aunque todavía la tasa de fallos en el tratamiento de la aspergilosis invasora (AI) es alto [22]. La aparición de hongos intrínsecamente resistentes, como agentes etiológicos, constituye el problema más importante de la terapia antifúngica [30], seguido por las interacciones y la tolerancia farmacológica (especialmente en los enfermos receptores de trasplantes).

Los últimos fármacos antifúngicos introducidos han sido las equinocandinas, que tienen un mecanismo de acción distintivo ya que inhiben la síntesis del  $\beta$ -1,3-D-glucano, dañando la pared fúngica [7], sin que las células del hombre se afecten, ya que no contienen  $\beta$ -1,3-D-glucano [7].

Dentro de las equinocandinas, la anidulafungina es la última en ser introducida comercialmente [35], habiendo sido aprobada recientemente por la FDA en EE.UU. para el tratamiento de la candidemia en enfermos no neutropénicos, abscesos intra-abdominales y peritonitis candidiásica. Igualmente la EMEA, en Europa, ha aprobado su uso en candidiasis invasora (CI) en enfermos no neutropénicos.

Todavía no se dispone en terapia antifúngica algo que se asemeje a lo que Erlich denominó "la bala mágica". Pero, ¿cuál sería (al menos desde un punto de vista conceptual) el antifúngico ideal? Podemos contestar a esta pregunta teniendo en cuenta algunos de los principales elementos implicados en la enfermedad fúngica:

1) Respecto al hongo, el antifúngico ideal debería tener un amplio espectro, con concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) bajas, debería ser fungicida y debería impedir la aparición de mutantes resistentes. La anidulafungina es fungicida frente a *Candida*; incluyendo especies resistentes al fluconazol, como *Candida glabrata* y *Candida krusei*, *Candida lusitanae* (resistente a anfotericina B) y *Candida parapsilosis* (resistente a otras equinocandinas) [15,24,26]. *C. parapsilosis* también es menos sensible a la anidulafungina que otras especies de *Candida*. Frente a *Aspergillus* la anidulafungina es fungistática [31]. Hasta el momento no ha sido descrita resistencia secundaria, pero es destacable que ha sido descrito un caso de desarrollo de resistencia cruzada con caspofungina y micafungina en un enfermo con endocarditis de la válvula aórtica debida a *C. parapsilosis* [23]. El enfermo inicialmente había sido tratado con caspofungina y fluconazol, sin que fuera posible quirúrgicamente retirarle la válvula, desarrollando resistencia cruzada a la caspofungina y micafungina, siendo los cultivos de *C. parapsilosis* sensibles a la anidulafungina. Así mismo, ha sido descrito el caso clínico de una enferma con CI debida a *C. glabrata* que previamente había sido tratada con caspofungina, seguida secuencialmente de micafungina, en la que las CMI aumen-

taron (de 4 a 64  $\mu$ g/ml en el caso de la caspofungina y de 4 a 32  $\mu$ g/ml con la micafungina), sin variación en las CMI correspondientes a la anidulafungina [1]. La paciente curó con tratamiento con anidulafungina y anfotericina B. Igualmente, otro trabajo [36] ha mostrado un aumento de resistencia a la micafungina y caspofungina (*C. albicans* y *C. parapsilosis*) en pacientes tratados inicialmente con estas equinocandinas, sin que se observaran variaciones en las CMI de la anidulafungina [36]. Dado que todavía no se tiene experiencia clínica amplia con la anidulafungina en el manejo terapéutico, es pronto para afirmar si estos hechos referenciados [1,23,36] serían hechos aislados o en el futuro aparecerían más casos, en los que no se desarrollaría resistencia secundaria a la anidulafungina. Es conveniente resaltar que la metodología de las pruebas de sensibilidad in vitro y los puntos de corte de las equinocandinas no han sido definidos y que estas pruebas no tienen un valor establecido con relación a la respuesta clínica [16]. En cualquier caso cuando se comparan entre sí las CMI de las equinocandinas, la anidulafungina distintivamente tiene unos valores más bajos que la caspofungina y la micafungina.

2) Respecto al enfermo, el antifúngico ideal debe ser bien tolerado, sin interacciones farmacológicas, debe ser activo por vía oral e intravenosa, con vida media larga y auto-biodegradable [20]. La anidulafungina es bien tolerada, estando disponible únicamente en formulación intravenosa (hecho común a todas las equinocandinas), siendo su vida media de 26 h. Son hechos distintivos que diferencian a la anidulafungina de las otras equinocandinas:

- Que no necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal [10].
- La anidulafungina es auto-biodegradable. Más del 90% se degrada en la sangre sin que en este proceso participen los enzimas del citocromo P450, eliminándose los productos degradados en las heces, a través del árbol biliar (siendo menos del 10%, anidulafungina activa); los productos de degradación carecen de actividad antifúngica [10]. Por estas características únicas, podría afirmarse que la anidulafungina por ser auto-biodegradable, es un antifúngico biológicamente sostenible.
- La anidulafungina no posee interacciones con el voriconazol, tacrólimus, ciclosporina, rifampicina (inductores y/o inhibidores del P450), ni con la anfotericina B [8,11,12,14].

3) Respecto al médico, el antifúngico ideal debería ser eficaz en el manejo terapéutico de las IFI con tratamientos monodosis, siendo además simultáneas la actividad terapéutica y profiláctica, alcanzando por otra parte concentraciones útiles desde el punto de vista terapéutico en todos los tejidos. Actualmente ningún antifúngico puede ser utilizado en pautas monodosis en el tratamiento de la IFI (a diferencia con lo que sucede en el caso de micosis superficiales), pero como ya hemos mencionado la anidulafungina tiene la ventaja distintiva de no requerir ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal [10]. Todavía no se dispone de datos sobre actividad profiláctica de la anidulafungina.

Todas las equinocandinas tienen una pobre penetración en el ojo (humores acuoso y vítreo), líquido cefalorraquídeo y orina, y el médico debe conocer las limitaciones de los antifúngicos para hacer un buen uso de los mismos. Por ello, en los pacientes con CI o candidemia, es muy importante que un oftalmólogo o un médico con experiencia oftalmológica, realicen una exploración del fondo de ojo para prevenir la endoftalmitis en la candidiasis diseminada, ya que tiene una incidencia que oscila entre el 2% al

40% [19]. Igualmente, el médico debe conocer que la anidulafungina no ha sido estudiada en enfermos con endocarditis, osteomielitis y meningitis debidas a *Candida* y solo en un número limitado (por ahora) de pacientes neutropénicos con candidemia y otras formas de CI [20,29,33].

4) Finalmente, respecto a la industria farmacéutica, el antifúngico ideal debe ser rentable. Para ello, uno de los factores decisivos es la relación coste-efectividad. Recientemente, la anidulafungina ha demostrado una mayor eficacia terapéutica al ser comparada con el tratamiento convencional de la candidemia, pues a pesar de su mayor coste, el tratamiento con la anidulafungina es una estrategia terapéutica que conlleva un ahorro económico [13].

A pesar de que los estudios clínicos con la anidulafungina son todavía limitados (están en curso estudios para distintas indicaciones y en diferentes subpoblaciones); sin embargo, las características farmacocinéticas, datos in vitro, experiencia con modelos animales y estudios clínicos piloto indican que en el futuro la anidulafungina podrá utilizarse en:

- 1) El tratamiento de la aspergilosis invasora [18].
- 2) El tratamiento empírico de la neutropenia febril y de los enfermos críticos con alto riesgo de CI.
- 3) El tratamiento adelantado de la IFI en distintas subpoblaciones (mediante técnicas diagnósticas prospectivas con marcadores, TAC helicoidal, etc.).
- 4) El tratamiento profiláctico (en receptores de trasplante de órgano sólido, precursores hematopoyéticos y enfermos críticos) [34].
- 5) El tratamiento de las IFI en la población pediátrica [2].
- 6) El tratamiento de AI en terapia combinada basado en su actividad in vitro [31], sinergia con voriconazol o anfotericina B [27], modelos animales [25], así como en la buena tolerancia cuando la anidulafungina se administra con voriconazol [9] y anfotericina B liposómica [18].

## Conclusión

La anidulafungina es un antifúngico muy atractivo, debido a su buena tolerancia, a la ausencia de interacciones farmacológicas, a no necesitar ajustes de dosis y por ser auto-biodegradable. Es la alternativa de primera línea en el tratamiento de la candidiasis esofágica refractaria a azoles. En el tratamiento de las candidemias es el único antifúngico que en un estudio comparativo a doble ciego resulta ser superior al comparador (fluconazol) [29]. Igualmente es útil en el tratamiento de CI (abscesos abdominales y peritonitis). Por ahora, según datos preliminares [1,23,36] a diferencia de las otras equinocandinas (caspofungina y micafungina) no desarrolla resistencia secundaria.

*La investigación de la autora de este trabajo se ha financiado con las becas PI 070107 del Fondo de Investigación Sanitaria, de la Fundación Mutua Madrileña Automovilística y con una Beca de Pfizer España.*

**Bibliografía**

1. Ali A, Vasquez G, Vager D, Vazquez JA. Pharmacodynamics of echinocandins against *Candida* spp, including strains with reduced susceptibility to micafungin and caspofungin while retaining anidulafungin activity. Chicago, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007. Abstract M-538.
2. Benjamín DK, Driscoll T, Siebel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, Clark K, Dowell JA, Schranz J, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 632-638.
3. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chamaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy over a 15 year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-989.
4. del Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS. Factores de riesgo de candidiasis invasora: estratificación. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 29-31.
5. del Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS. Estrategias de tratamiento: profilaxis, tratamiento empírico, precoz (anticipado) y dirigido de candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 35-38.
6. del Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS, Pontón J. Estado actual del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos emergentes. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 187-197.
7. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142-1151.
8. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 590-598.
9. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1373-1382.
10. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 461-470.
11. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 305-314.
12. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 227-233.
13. Earnshaw SR, Graham CN, Gasper SM. Cost effectiveness of anidulafungin therapy in confirmed candidemia and other forms of invasive candidiasis. Chicago, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007. Abstract O-1867.
14. Eraxis (anidulafungin) for infection US prescribing information. New York, Pfizer, Inc, 2006.
15. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin licensed agents an the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12.052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 121-136.
16. Espinel-Ingroff A, Fothergill A, Ghannoum M, Manavathu E, Ostrosky-Zeichner L, Pfaller MA, Rinaldi MG, Schell W, Walsh TJ. Quality control and reference guidelines for CLSI broth microdilution method (M 38-A Document) for susceptibility testing of anidulafungin against molds. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2180-2182.
17. Groll AH, Shan PM, Mentzel C, Schneider G, Just-Nulbling G, Huebner K. Trends in the post mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
18. Herbrecht R, Graham D, Schuster M, Henkel T, Krause D, Schranz J, Garbino J, Caillot D, Reinhardt J, Maertens J. Safety and tolerability of combination anidulafungin (ANID) and liposomal amphotericin B (LAmB) for the treatment of invasive aspergillosis (IA). Arlington Heights, Program and abstracts of Tandem Bone Marrow Transplantation Meetings (Orlando, FL), American Society for Blood and Marrow Transplantation 2004: 91. Abstract 251.
19. Kannangaro S, Shindler D, Kunimoto DY, Sell B, De Simone JA. Candidemia complicated by endophthalmitis: a prospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 839-841.
20. Kim R, Khachikian D, Reboli A. A comparative evaluation properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1479-1492.
21. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-625.
22. Moore CB, Sayers N, Mosquero J, Slaven J, Denning DW. Antifungal drug resistance in *Aspergillus*. *J Infect* 2000; 41: 203-220.
23. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prothetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 769-761
24. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, Powderly WG, Hyslop N, Kauffman CA, Cleary J, Mangino JE, Lee J. Antifungal susceptibility survey of 2000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 27: 3149-3154.
25. Petraitis V, Petraitiene R, Hope W, Kelaher J, Hughes E, Cotton MP, Sein T, Mickiene D, Bacher J, Walsh TJ. Combination therapy of voriconazole and anidulafungin improves outcome of experimental pulmonary aspergillosis. San Francisco, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006. Abstract M-882.
26. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. *In vitro* activities of anidulafungin against more than 2500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5425-5427.
27. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Praetznick VL, Chen E, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. *In vitro* synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3572-3574.
28. Pontón J, del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 181-186.
29. Reboli A, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wilde M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 26: 2472-2482.
30. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 73-85.
31. Serrano MC, Valverde-Conde A, Chavez M, Bernal S, Claro RM, Peman J, Ramirez M, Martin-Mazuélos E. *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER 002, LY 303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 131-135.
32. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44-69.
33. Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins first choice or first line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med* 2007; 356: 2525-2526.
34. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 215-222.
35. Vehreschild JJ, Kümmerle T, Karthans M, Cornely OA. Anidulafungin -state of affairs from a clinical perspective. *Mycoses* 2007; 50 (Supl. 1): 38-43.
36. Wierman M, Obeid K, Baxa D, Vager D, Traboulsi R, Ghannoum M, Vazquez JA. Emergence of *Candida glabrata* isolates with reduced susceptibility to caspofungin and micafungin, but not anidulafungin. Chicago, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007. Abstract M-512.