



Anidulafungina en el tratamiento de la infección fúngica en modelos animales

Francisco Javier Pastor y Josep Guarro

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

Resumen Se ha revisado la información disponible sobre la eficacia de la anidulafungina, la equinocandina más reciente, en el tratamiento experimental de la infección fúngica en modelos animales. Los trabajos publicados son todavía muy escasos y se refieren únicamente al tratamiento de la aspergilosis diseminada y pulmonar y de la candidiasis diseminada. De los escasos datos existentes parece deducirse que la anidulafungina posee actividad fungistática frente a *Aspergillus fumigatus* y fungicida frente a *Candida albicans* y *Candida glabrata*.

Palabras clave Anidulafungina, Infección experimental, Candidiasis, Aspergilosis, Modelos animales

Anidulafungin: Experimental therapy of fungal infections in animal models

Summary We have reviewed the existing data on the efficacy of anidulafungin, which is the most recent echinocandin in the experimental treatment of fungal infections. The scarce published data practically only refers to disseminated and pulmonary aspergillosis and to disseminated candidiasis. Anidulafungin shows fungistatic activity against *Aspergillus fumigatus*, and fungicidal activity against *Candida albicans* and *Candida glabrata*.

Key words Anidulafungin, Experimental infection, Candidiasis, Aspergillosis, Animal models

La anidulafungina es el antifúngico más reciente del grupo de las equinocandinas, lo cual junto a los numerosos estudios experimentales en modelos animales realizados con las dos que le han precedido, la caspofungina y la micafungina, justifica la escasez de los estudios realizados con el nuevo fármaco hasta la fecha. Sin embargo, creemos que dichos trabajos han aportado aspectos interesantes sobre la actividad y posibles usos terapéuticos de la anidulafungina que conviene destacar. Según la bibliografía revisada, sólo se han publicado siete estudios acerca de la eficacia experimental de dicho antifúngico y/o de su farmacocinética en distintos modelos animales y que se han limitado a la infección por *Aspergillus* o *Candida*. Los datos demuestran el comportamiento fungistático del anti-

fúngico en la aspergilosis diseminada y pulmonar en el conejo neutropénico, en contraste con su comportamiento fungicida frente a *Candida* en modelos animales similares.

Las dosis del antifúngico que se han ensayado han sido muy variadas, oscilando entre 0.01 y 25 mg/kg, administradas en unos casos por vía intravenosa (i.v.) y en otros por vía intraperitoneal (i.p.).

Aspergilosis diseminada

El primer estudio se publicó en 1998 y comparó la eficacia de la anidulafungina con la de la anfotericina B, en el tratamiento experimental de la aspergilosis diseminada en un modelo de ratón neutropénico [8]. En el desarrollo del modelo de infección se emplearon dos cepas de *Aspergillus fumigatus* de origen clínico, una de ellas sensible in vivo a la anfotericina B y la otra resistente. Los tratamientos empleados fueron la anfotericina B i.p. a dosis de 0.5, 2 o 5 mg/kg/día durante 10 días, la anfotericina B i.p. a dosis de 5 mg/kg/día en 4 dosis (días 1, 2, 4 y 7), y la anidulafungina i.v. a dosis de 1, 2.5, 10, o 25 mg/kg/día durante 10 días. Las dosis más bajas de ambos antifúngicos solo mostraron una modesta eficacia, prolongando en un 10-20% la tasa de supervivencia de los ratones infectados con ambas cepas. Con la cepa sensible a la anfotericina B ambos antifúngicos demostraron una eficacia parecida. Las dosis de la anfotericina B y de la anidulafungina, iguales o superiores a 2 y 2.5 mg/kg, respectivamente, prolongaron significativamente la supervivencia hasta alcanzar tasas del

Dirección para correspondencia:

Dr. Josep Guarro
Unitat de Microbiologia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat Rovira i Virgili
C/Sant Llorenç, 21
43201 Reus (Tarragona), España
Tel.: +34 977 759359
Fax: +34 977 759322
E-mail: josep.guarro@urv.cat

©2008 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

70-100%, y se obtuvieron recuentos fúngicos en pulmón y riñón significativamente menores que los correspondientes a los controles, alcanzándose los mejores resultados en riñón en el grupo tratado con anfotericina B a dosis de 5 mg/kg/día en cuatro dosis. En los ratones infectados con la cepa de *A. fumigatus* resistente a la anfotericina B, las dosis de la anidulafungina superiores a 1 mg/kg/día prolongaron la supervivencia y redujeron significativamente la carga fúngica con respecto a los animales tratados con anfotericina B y a los controles. Este estudio puso de manifiesto la eficacia de la anidulafungina en el tratamiento experimental de la aspergilosis diseminada y su utilidad en aquellas infecciones causadas por cepas resistentes a la anfotericina B, a la vez que abrió el camino a futuras investigaciones clínicas.

El tratamiento de la aspergilosis diseminada causada por *A. fumigatus* ha sido también evaluado en el conejo neutropénico [7], comparando la eficacia terapéutica de la anidulafungina (5 ó 10 mg/kg/día) con la del ravuconazol (30 mg/kg/día) y la de la anfotericina B (1 mg/kg/día). En el mismo estudio se comparó la posible eficacia de la anidulafungina y de la anfotericina B, a las dosis citadas, en el tratamiento profiláctico iniciado 48 h antes de la infección. La tasa de mortalidad fue significativamente menor, con respecto a los no tratados, para los grupos de animales tratados con cualquiera de los antifúngicos a las dosis establecidas para las pautas terapéutica y profiláctica. La disminución de la tasa de mortalidad se produjo tanto en los animales infectados con dosis subletales como con dosis letales del hongo. Sin embargo, los datos de la recuperación fúngica en órganos puso de manifiesto una eficacia significativa del ravuconazol y de la anfotericina B, obteniéndose con este último antifúngico la esterilización de algunos órganos y la disminución de la carga fúngica con el primero. En el caso de la anidulafungina, a diferencia de los datos obtenidos por Verweij et al. [8] en el ratón neutropénico, no se obtuvieron resultados significativamente distintos a los obtenidos en la recuperación en órganos de los animales no tratados. Por lo general, la administración terapéutica y profiláctica de la anidulafungina o de la anfotericina B dio lugar a la disminución de los niveles séricos de antígeno de *A. fumigatus*, no especificándose cual o cuales fueron los antígenos estudiados. En el mismo modelo experimental se estudió la farmacocinética del ravuconazol y de la anidulafungina, evidenciándose la prolongada vida media de ambos antifúngicos (13 y 12'5 h, respectivamente) que permite su administración en dosis única diaria. Por otra parte, la anidulafungina dio lugar a alteraciones patentes tanto en hígado como en pulmón de los animales tratados con dosis de 10 mg/kg/día, limitando por ello su utilización experimental a dosis superiores. En conclusión, si bien el tratamiento con cualquiera de los tres antifúngicos prolongó significativamente la supervivencia de los animales con respecto a los no tratados, los datos de recuperación fúngica en tejidos demostraron una mayor eficacia de la anfotericina B y del ravuconazol en el tratamiento experimental de la aspergilosis diseminada en el conejo neutropénico.

Aspergilosis pulmonar

La eficacia de la anidulafungina en el tratamiento y en la profilaxis experimental de la aspergilosis pulmonar ha sido evaluada en un modelo de conejo neutropénico infectado por vía endotraqueal con una cepa de *A. fumigatus* resistente in vitro a la anfotericina B (CMI 2 µg/ml) [6]. El tratamiento se realizó con anidulafungina a dosis de 1, 5, 10 ó 20 mg/kg/día o con 1 mg/kg/día de anfotericina B

intraperitoneal, durante 12 días. Se observó una prolongación significativa de la supervivencia de los animales tratados con anidulafungina a dosis de 1 ó 10 mg/kg/día, respecto al grupo control, pero sorprendentemente no la de los que recibieron dosis de 5 mg/kg/día ni la de los tratados con anfotericina B. La tasa de supervivencia del grupo tratado con la dosis más elevada de anidulafungina (20 mg/kg/día) disminuyó respecto al grupo control. Cabe destacar que los animales presentaron un edema pulmonar probablemente debido a la toxicidad del antifúngico. Ambos antifúngicos redujeron el daño pulmonar, traducido por el tamaño y la cantidad de infiltrados y por la disminución del peso de los órganos con respecto a los de los animales no tratados; sin embargo, los datos de recuperación fúngica demostraron que solamente anfotericina B, a pesar de su falta de actividad in vitro, produjo una disminución significativa de la concentración del hongo. La anidulafungina produjo un efecto dosis dependiente sobre las hifas, dando lugar a la hinchazón y vacuolización de las mismas aunque su viabilidad no resultó alterada. El tratamiento profiláctico con anidulafungina a dosis de 10 mg/kg/día, iniciado cuatro días antes de la infección y prolongado 12 días después, produjo, con respecto al grupo no tratado, un aumento significativo de la tasa de supervivencia y una disminución del número de lesiones y del peso de los pulmones, aumentando por el contrario la recuperación fúngica en dichos órganos. Los datos de este trabajo que demuestran el comportamiento fungistático de la anidulafungina frente a *Aspergillus*, coinciden con los ya citados publicados por Roberts et al. [7]. Dichos autores estudiaron también la farmacocinética de la anidulafungina en el modelo experimental, evidenciando que tras su administración i.v. a dosis de 1 mg/kg se obtenían niveles plasmáticos superiores a la CMI para la cepa del estudio durante 18 h, y durante 24 h cuando las dosis fueron iguales o superiores a 5 mg/kg.

La posible toxicidad experimental de la anidulafungina a dosis de 20 mg/kg, descrita en el trabajo anteriormente citado [6] y la carencia de datos acerca de la seguridad de la administración de este antifúngico en pacientes tratados con esteroides, dio lugar a un estudio en el que se evaluó la toxicidad de la anidulafungina en un modelo de aspergilosis pulmonar en el ratón pretratado con glucocorticoides [2]. En un primer experimento se administraron dosis de 3'12, 6'25, 25 ó 50 mg/kg/día de anidulafungina i.p. durante 13 días, a grupos de ratones pretratados con acetato de cortisona e infectados con *A. fumigatus* por vía intranasal, incluyendo en el estudio un grupo de animales no infectado y tratado con la dosis más elevada del antifúngico. Todos los animales infectados tratados con dosis de 25 ó 50 mg/kg murieron antes de finalizar el tratamiento, al igual que cuatro de los cinco no infectados tratados con la dosis más alta de anidulafungina. La mortalidad de los animales fue significativamente más elevada que la de los controles no tratados con antifúngico o tratados con el diluyente del mismo. Por ello, la causa de la mortalidad se atribuyó a una interacción tóxica entre la anidulafungina y la cortisona. En un segundo experimento, tres grupos de ratones fueron pretratados con acetato de cortisona y tratados con anidulafungina a dosis de 25 ó 50 mg/kg/día infectados, o con un diluyente del antifúngico distinto al del primer experimento. Como controles se usaron ratones no pretratados con cortisona y sometidos a los mismos tratamientos que los pretratados. Solamente murieron aquellos ratones que recibieron cortisona y anidulafungina. En un tercer experimento se usaron tres grupos de ratones pretratados con cortisona e infectados con *A. fumigatus* por vía intranasal; un grupo de ellos fue tratado con anidulafungina i.p. (12'5 mg/kg), otro el con

diluyente del antifúngico y el tercero no fue sometido a ningún tratamiento. Un cuarto grupo de animales no infectados fue tratado con la misma dosis de anidulafungina. La mortalidad de los grupos tratados con anidulafungina fue del 30 - 40% iniciándose a los 2-4 días de la infección. El estudio histológico de los pulmones de los animales tratados con anidulafungina no mostró anomalías destacables. Un cuarto experimento puso de manifiesto que la interacción adversa entre la anidulafungina y la cortisona, se producía igualmente entre este antifúngico y la hidrocortisona o la triamcinolona, y no en los animales pretratados con dexametasona. En resumen, el estudio puso de manifiesto una interacción deletérea entre la anidulafungina y los glucocorticoides, a partir de dosis del antifúngico iguales o superiores a 12'5 mg/kg i.p., e independiente del diluyente empleado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se trata de un modelo experimental en ratón y que las dosis empleadas de anidulafungina y de corticoides superan ampliamente a las usadas en humanos, por lo que los resultados difícilmente pueden aplicarse a la clínica.

Los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la anidulafungina han sido estudiados en modelos de aspergilosis pulmonar en el conejo inmunocompetente y en el neutropénico [3]. Los autores ensayaron dosis comprendidas entre 0'1 y 20 mg/kg, demostrando una farmacocinética plasmática lineal, con un aclaramiento plasmático independiente de la dosis y un incremento del área bajo la curva (AUC) dosis-dependiente. Se ensayaron múltiples dosis y se pudo comprobar que las mayores concentraciones se alcanzaron en tejido pulmonar e hígado, seguidos de bazo y riñones. A partir de dosis \geq 0'5 mg/kg se obtuvieron concentraciones detectables en cerebro. En los animales neutropénicos infectados se observó una disminución del aclaramiento plasmático de la anidulafungina y un aumento de los valores de la AUC. Los estudios farmacodinámicos pusieron de manifiesto la ineficacia de la anidulafungina en la disminución de la concentración fúngica en pulmón, a pesar de utilizar dosis elevadas (20 mg/kg) con las que se alcanzaron niveles plasmáticos y pulmonares 20 y 50 veces superiores, respectivamente, a la CMI para la cepa empleada. A diferencia de las observaciones de otros autores [6,7], no se evidenciaron alteraciones relacionadas con la toxicidad en los tejidos de los animales tratados. Se confirmaron las observaciones de Petraitis et al. [6] en el conejo neutropénico acerca de la actividad dosis dependiente de la anidulafungina en la producción de alteraciones estructurales en las hifas de *Aspergillus*, que darían lugar a la disminución de la capacidad de invasión de los vasos sanguíneos y de producción de infarto pulmonar y muerte. En ausencia de una respuesta celular efectiva, las hifas dañadas serían capaces de crecer y recuperar su morfología en ausencia del antifúngico. Los autores compararon la farmacocinética de la anidulafungina, con la de la caspofungina y la de la micafungina en el conejo sano. Tras la administración de 1 mg/kg, los valores correspondientes a las concentraciones plasmáticas y a la AUC de la anidulafungina, fueron seis y dos veces inferiores, respectivamente, a los obtenidos con las otras dos equinocandinas.

Candidiasis diseminada

La eficacia de la anidulafungina en el tratamiento experimental de la infección diseminada por *Candida albicans* ha sido estudiada en un modelo de conejo neutropénico [5]. Los animales fueron tratados con anidulafungina (0'1, 0'25, 0'5 o 1 mg/kg/día i.v.) durante 10 días, y los resultados se compararon con los obtenidos con fluconazol

(10 mg/kg/día i.v.) y con anfotericina B (1 mg/kg/día i.v.), demostrándose una actividad comparable para los tres antifúngicos. La anidulafungina produjo una reducción dosis dependiente de la carga fúngica en los tejidos, de modo que las dosis más altas redujeron la carga fúngica hasta el límite de detección en los seis órganos estudiados, al igual que el fluconazol y la anfotericina B. A dosis inferiores a 0'5 mg/kg dicho compuesto fue menos efectivo que el fluconazol y la anfotericina B. La disminución del número de células de *C. albicans* o su erradicación de los tejidos se demostró también por el estudio histopatológico. El estudio microscópico evidenció alteraciones de la pared celular que daban lugar a un cambio del predominio de hifas y pseudohifas en los tejidos de los conejos no tratados, por el aumento de células levaduriformes de gran tamaño en los tejidos de los animales tratados con dosis de 0'1 mg/kg de anidulafungina, que pasaron a ser predominantes en los tratados con 0'25 mg/kg. El estudio histológico evidenció la ausencia del hongo en los tejidos de los animales tratados con dosis \geq 0'5 mg/kg. La actividad fungicida dosis dependiente de la anidulafungina y de la anfotericina B se comprobó in vitro mediante el estudio de curvas de mortalidad. En los animales tratados con anfotericina B se observó un aumento de los niveles de creatinina y la disminución del potasio sérico, alteraciones que no se detectaron en los animales tratados con fluconazol o anidulafungina. Los estudios farmacocinéticos evidenciaron niveles plasmáticos superiores a la CMI, para la cepa de *C. albicans* estudiada, durante 4, 8, 12 y 20 h para las dosis de 0'1, 0'25, 0'50 y 1 mg/kg de anidulafungina, respectivamente, administrada a intervalos de 24 h.

En el estudio de Groll et al. [3] citado anteriormente y referente a los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la anidulafungina en un modelo de aspergilosis pulmonar en el conejo inmunocompetente y en el conejo neutropénico, se evaluaron también dichos aspectos en la candidiasis diseminada utilizando los mismos modelos animales. En dicho trabajo se puso de manifiesto la actividad fungicida de la anidulafungina sobre *C. albicans*, demostrada por la disminución de la concentración del hongo en los tejidos de los animales tratados. Por otra parte se demostró un prolongado efecto post-antibiótico y se observó que concentraciones plasmáticas superiores a la concentración mínima fungicida mantenidas durante 12 h, se asociaban a una eficacia del 100%, sugiriendo por ello que la anidulafungina podría ser administrada en dosis diaria única.

La farmacocinética de la anidulafungina y su eficacia terapéutica, comparada con la del fluconazol y la de la anfotericina B, han sido también estudiadas en un modelo de candidiasis diseminada producida por *Candida glabrata* en el ratón neutropénico [4]. Los autores utilizaron tres cepas de *C. glabrata*, una sensible in vitro a la anidulafungina, al fluconazol y a la anfotericina B, otra resistente al fluconazol y con una sensibilidad límite para la anfotericina B, y una tercera resistente al fluconazol y a la anfotericina B. En los ensayos se usaron múltiples dosis crecientes de cada uno de los antifúngicos, abarcando de 0 a 20 mg/kg para la anidulafungina, de 0 a 600 mg/kg para el fluconazol y de 0 a 20 mg/kg para la anfotericina B, todos ellos administrados i.p. Los estudios de recuperación fúngica a partir del riñón demostraron una mayor eficacia de la anfotericina B seguida de la anidulafungina, en los animales infectados con la cepa sensible a la anfotericina B. En el resto de animales la eficacia de la anidulafungina fue superior a la del fluconazol, independientemente de la resistencia al mismo o a la anfotericina B. Las dos únicas dosis eficaces de anidulafungina fueron de 8 y 10 mg/kg. Los datos farmacocinéticos pusieron de manifiesto un prolongado

efecto post-antibiótico de anidulafungina en riñón. En resumen, según los autores, la anidulafungina sería probablemente más efectiva que el fluconazol y con menos efectos tóxicos que la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis diseminada en pacientes neutropénicos.

Recientemente se ha comparado la eficacia de la anidulafungina con otra equinocandina, la caspofungina, en el tratamiento de la candidiasis diseminada producida por *C. glabrata* en el ratón neutropénico [9]. En el estudio se usaron dos cepas de *C. glabrata* sensibles in vitro a la anidulafungina, presentando una de ellas una sensibilidad reducida a la caspofungina. Se puso en evidencia que las CMI de la anidulafungina eran inferiores a las obtenidas para la caspofungina, aumentando cuando la determinación de la sensibilidad in vitro se realizaba en presencia de un 5% de suero humano o murino. Cada cepa se inoculó a distintos grupos de ratones que fueron tratados con anidulafungina o con caspofungina a dosis de 0,5, 1, 5 ó 10 mg/kg/día i.p. durante siete días, valorando su eficacia mediante estudios de recuperación fúngica en riñón a las 24 h de finalizar el tratamiento. En los animales infectados con la cepa de *C. glabrata* sensible a ambos antifúngicos, todas las dosis de caspofungina, con excepción de la de 5 mg/kg, redujeron significativamente la carga fúngica tisular, mientras que las dosis de anidulafungina inferiores a 5 mg/kg no fueron eficaces. Ambos antifúngicos redujeron significativamente la carga fúngica en el riñón de los animales infectados con la cepa con sensibilidad disminuida a la caspofungina, cuando fueron tratados con las dosis de 5 ó 10 mg/kg. En general, la anidulafungina y la caspofungina, actuaron con igual eficacia a pesar de su diferente sensibilidad in vitro.

Recientemente se han publicado un estudio sobre la farmacodinamia de la anidulafungina en tres modelos de candidiasis diseminada por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* en el ratón neutropénico [1]. El estudio pone de manifiesto una buena correlación entre los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos (tiempo sobre las CMI, AUC/CMI, picos séricos/CMI) y la eficacia del fármaco valorada por la recuperación fúngica en riñón a las 96 h de tratamiento. La administración i.p. de anidulafungina dio lugar a un aumento lineal de los niveles plasmáticos y de la AUC con todas las dosis ensayadas. Con la administración de dosis únicas se demostró un efecto post-antibiótico prolongado, volviendo a desarrollarse el hongo cuando los niveles plasmáticos de la anidulafungina descendían por debajo de la CMI. El tratamiento con dosis múltiples puso de manifiesto una mayor eficacia con el intervalo de administración más prolongado (96 h), sugiriendo que los índices más predictivos de eficacia son la concentración plasmática máxima/CMI (C_{max}/CMI) y la AUC/CMI. Los autores no encontraron diferencias significativas entre las tres especies de *Candida* estudiadas.

Conclusiones

La eficacia y la farmacocinética y farmacodinamia de la anidulafungina han sido estudiadas en modelos experimentales en el ratón y en el conejo. Parece demostrada la actividad fungistática de la anidulafungina frente a *Aspergillus* en los modelos de infección pulmonar o diseminada en el conejo, en los que no se obtuvo una reducción de la recuperación del hongo a partir de los órganos, a pesar de la prolongación de la supervivencia de los animales tratados. Curiosamente en el modelo de aspergilosis diseminada en el ratón neutropénico, la anidulafungina se comportó como fungicida, consiguiendo una reducción de la recuperación fúngica en tejidos además de una prolongación significativa de la supervivencia. En los distintos modelos de candidiasis diseminada, la anidulafungina ha demostrado poseer un efecto fungicida. En líneas generales puede admitirse que dosis de 5 a 10 mg/kg serían las más adecuadas en el tratamiento de la aspergilosis o de la infección diseminada producida por *C. glabrata* en los modelos experimentales citados teniendo en cuenta, sin embargo, que con dosis de 10 mg/kg parece observarse cierta toxicidad en hígado y pulmón de los conejos, siendo claramente manifiesta a dosis de 20 mg/kg. En la candidiasis diseminada experimental causada por *C. albicans*, han resultado eficaces dosis mucho más pequeñas (0,5-1 mg/kg). En el conejo ha puesto de manifiesto una farmacocinética plasmática lineal, con una AUC dosis-dependiente, detectándose concentraciones del antifúngico en órganos a partir de dosis de 0,5 mg/kg. El fármaco ha demostrado un prolongado efecto post-antibiótico en el tratamiento de la candidiasis. En el conejo sano se han demostrado diferencias en la farmacocinética de la anidulafungina con respecto a la caspofungina y a la micafungina, sin poder establecer una relación con posibles diferencias farmacodinámicas. En el aspecto farmacodinámico es interesante señalar la mejor eficacia del antifúngico cuando los intervalos de administración son prolongados, así como la utilidad de los índices C_{max}/CMI y AUC/CMI como valores predictivos de su eficacia en las infecciones experimentales producidas por *Candida*.

Bibliografía

1. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Prince RA, Marchillo K, Ashbeck J, Hou J. In vivo pharmacodynamic characterization of anidulafungin in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 539-550.
2. Clemons KV, Sobel RA, Stevens DA. Toxicity of LY303366, an echinocandin antifungal, in mice pretreated with glucocorticoids. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 378-381.
3. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, Piscitelli SC, Walsh T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2845-2855.
4. Gumbo T, Drusano GL, Liu W, Ma L, Deziel MR, Drusano MF, Louie A. Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3695-3700.
5. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, Lyman CA, McMillian CL, Bacher J, Walsh T. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2148-2155.
6. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Bell A, Callender DP, Sein T, Schaufele RL, McMillian CL, Bacher J, Walsh TJ. Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2898-2905.
7. Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole VT. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3381-3388.
8. Verweij PE, Oakley KL, Morrissey J, Morrissey G, Denning DW. Efficacy of LY303366 against amphotericin B-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* in a murine model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 873-878.
9. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Molina D, Olivo M, Graybill JR. In vivo efficacy of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* and association with in vitro potency in the presence of sera. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1616-1620.