



# Potencial de anidulafungina en la terapia de receptores de trasplante de órgano sólido

Jesús Fortún Abete y Pilar Martín-Dávila

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

## Resumen

La anidulafungina es una nueva equinocandina aceptada para el tratamiento de candidiasis esofágica, candidemia y otras formas de candidiasis, como peritonitis o abscesos intraabdominales en pacientes no neutropénicos. Como las otras equinocandinas, posee una elevada actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* y es fungistático frente a *Aspergillus* spp. También tiene buena actividad frente a *Pneumocystis jirovecii* y es poco activa frente a *Cryptococcus neoformans*, mucorales y otros hongos filamentosos diferentes a *Aspergillus* spp. Presenta ausencia o mínima toxicidad renal y/o hepática y, a diferencia de otras equinocandinas y azoles, no sufre metabolización asociada con el citocromo P450. Por tanto, carece de interacciones medicamentosas con los calcineurínicos y otros fármacos utilizados en los pacientes trasplantados. Esta característica permite a la anidulafungina posicionarse como un antifúngico especialmente interesante en este tipo de pacientes.

## Palabras clave

Anidulafungina, Equinocandinas, Trasplante, *Candida*

## The role of anidulafungin therapy in solid organ transplant recipients

## Summary

Anidulafungin is a new echinocandin recently approved for the treatment of esophageal candidiasis, candidemia and other forms of invasive candidiasis, such as peritonitis and intra-abdominal abscesses in non-neutropenic patients. It is fungicidal against *Candida* spp and fungistatic against *Aspergillus* spp. It is active against *Pneumocystis jirovecii*. In contrast, anidulafungin does not have activity against *Cryptococcus neoformans*, *Zygomycetes* or molds, other than *Aspergillus* spp. The drug is well tolerated, even in patients with renal or hepatic impairment. In contrast to other echinocandins, it does not significantly interfere with the cytochrome P450 pathway and has a low drug-drug interaction profile, including calcineurinic agents and other drugs used in transplant recipients. So far, anidulafungin appears to have an excellent safety profile with few adverse events and it promises a special consideration in the management of fungal infections happening in transplant recipients.

## Key words

Anidulafungin, Echinocandins, Transplant, *Candida*

El estudio SCOPE, realizado sobre más de 24.000 casos de bacteriemia nosocomial en 49 hospitales de EE.UU., confirma un incremento de la candidemia desde un 8% en 1995 a un 12% en 2002, siendo *Candida* spp. el

tercer agente aislado en hemocultivos [34]. Aunque *Candida albicans* es la especie más frecuente, hay un incremento de *Candida krusei* y *Candida glabrata*, especies con sensibilidad disminuida al fluconazol, circunstancia posiblemente favorecida por el amplio uso profiláctico o empírico de fluconazol en pacientes con factores de riesgo para infección fúngica, incluidos los pacientes sometidos a trasplante [35].

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, publicadas en 2004, recomendaban el uso de anfotericina B, fluconazol o equinocandinas como tratamiento de primera elección en las candidiasis [26].

La toxicidad, fundamentalmente renal asociada a las diferentes formulaciones de anfotericina B y el incremento de cepas con resistencia asociada al fluconazol posibilita a las equinocandinas ocupar un puesto privilegiado en el manejo de este tipo de infecciones.

## Dirección correspondencia:

Dr. Jesús Fortún Abete  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Ramón y Cajal  
28034 Madrid, España  
E-mail: fortun@mi.madridtel.es

## Características químicas y farmacodinámicas

Las equinocandinas son hexapéptidos cíclicos con una cadena lateral diferente a todas ellas. En la caspofungina esta cadena lateral es un ácido graso y en la micafungina un anillo difenil-isoxazólico. En la anidulafungina la cadena lateral es un grupo terfenilo. Ello condiciona a la anidulafungina, entre otras características, a una pérdida de hidrosolubilidad en relación a las otras equinocandinas y le hace requerir la adición de alcohol para alcanzar solubilidad en los viales de infusión.

La anidulafungina posee una farmacocinética lineal y tiene poca variabilidad interpersonal (coeficiente de variación < 25%) [7]. Su vida media de eliminación es de 24 h, siendo la mayor de las tres equinocandinas de utilización clínica, y se une a proteínas en un 99% [5]. Tras una dosis de carga doble a la de mantenimiento se alcanza una concentración sérica estable en el segundo día. Las concentraciones plasmáticas no se afectan en presencia de insuficiencia renal o hepática y no se elimina por diálisis [5].

Posee buena penetración en los tejidos, consiguiendo concentraciones tisulares varias veces superiores a las séricas y además posee un efecto postantibiótico superior a 12 h en *C. albicans* [5].

Una de las características diferenciales de la anidulafungina es la ausencia de metabolización. No es metabolizada ni aclarada renalmente y es degradada químicamente a nivel sérico. La caspofungina y la micafungina son metabolizadas a nivel hepático además de ser degradadas [3]. Estudios realizados en voluntarios sanos demuestran que la anidulafungina es eliminada en heces en un 90% en pequeños productos de degradación y en un 10% de forma intacta, con una eliminación errática de los productos degradados o de la forma intacta por vía urinaria [8]. Esta ausencia de metabolización hepática hace que la anidulafungina no interfiera con fármacos inductores, inhibidores o sustratos del citocromo P450 y justifica la ausencia de interacción con la rifampicina o el voriconazol [9], a diferencia de la caspofungina que requiere un incremento de dosis al ser coadministrada con la rifampicina u otros inductores [24]. La tabla 1 recoge las propiedades farmacocinéticas más importantes de la anidulafungina.

## Características microbiológicas

Las equinocandinas interfieren en la síntesis de la pared celular mediante inhibición no competitiva de  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa, enzima responsable de la formación de polímeros de glucano en la pared celular. Este mecanismo de acción es diferente al resto de antifúngicos y es raro el desarrollo de resistencias. No obstante, éstas se

pueden producir por mutación de la subunidad *FKSI* [27]. Aunque no existe correlación entre los estudios de sensibilidad y la respuesta clínica, se han descrito aislamientos de *Candida parapsilosis* con incremento de CMI mediante microdilución frente a la caspofungina y la micafungina (> 16  $\mu$ g/ml) y preservación de CMI < 2  $\mu$ g/ml para la anidulafungina [21].

Un estudio de sensibilidad realizado sobre 2.500 aislamientos clínicos de *Candida* spp., utilizando método de microdilución (CLSI M27A2), confirmó una CMI90 de la anidulafungina para las especies más sensibles (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *Candida tropicalis* y *Candida kefyr*) de 0,06 a 0,12  $\mu$ g/ml, y para las menos sensibles (*C. parapsilosis*, *Candida guilliermondii* y *Candida lusitanae*) de 0,5 a 2,0  $\mu$ g/ml, siendo el 100% de las cepas resistentes al fluconazol inhibidas por la anidulafungina a concentraciones  $\leq$  1  $\mu$ g/ml [28]. Otro estudio realizado con 2.000 aislamientos demostró resultados similares, presentando la anidulafungina un rango de CMI de 0,03 a 0,06  $\mu$ g/ml para la mayoría de aislamientos, excepto para *C. parapsilosis*, que presentó 1-4  $\mu$ g/ml [25]. Esta menor sensibilidad para *C. parapsilosis* es común a las otras equinocandinas.

La tabla 2 muestra las sensibilidades de las equinocandinas en *Candida* spp. En general, la anidulafungina y la micafungina poseen menores CMIs que la caspofungina. Sin embargo, no está claro que ello se asocie con una mayor actividad. Recientemente, un estudio realizado con *C. glabrata*, demostró, de forma similar a lo comunicado en otros estudios, una mayor actividad in vitro de la anidulafungina y la micafungina en relación a la caspofungina [37]. Sin embargo, en este mismo estudio, cuando se compararon las actividades in vivo, en un modelo murino de candidiasis invasiva, la anidulafungina y la caspofungina demostraron actividades similares y la diferencia de CMI, medida mediante microdilución, fue también equiparable cuando ésta se llevaba a cabo en presencia de suero murino o humano [37].

Las últimas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) sobre tratamiento de la aspergilosis incluyen la utilización de la caspofungina (B-II) o la micafungina (B-II) en el tratamiento de rescate de las aspergilosis refractarias al voriconazol, siendo este fármaco el tratamiento de elección (A-I) [36]. La dosis recomendada de caspofungina es 70 mg el primer día de inducción, seguida de 50 mg/día. Maertens et al. [22] confirmaron la utilización de dosis altas de caspofungina (70 mg) para el tratamiento combinado en aspergilosis refractarias. Se recomienda reducir la dosis a 35 mg en casos de insuficiencia hepática. La micafungina y la anidulafungina son activas en las aspergilosis pero hasta el momento no están aceptadas para esta indicación y las dosis óptimas no están

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de la anidulafungina.

Propiedad	Valor
Farmacocinética	Lineal
Concentración máxima (mg/dl)	7,2
Concentración mínima (mg/dl)	3,3
Volumen distribución	30-50
Área bajo la curva (AUC) (mg x h/l)	110,3
Unión a proteínas	99%
Excreción renal	< 1%
Vías de excreción	> 90% degradada en sangre
Vida media (h)	25,6
Interacción medicamentosa	No

Tomado de [5]

Tabla 2. Sensibilidad de las equinocandinas en *Candida* spp.

Especie (n.º de aislamientos)	Anidulafungina MIC <sub>50-90</sub> ( $\mu$ g/ml)	Micafungina MIC <sub>50-90</sub> ( $\mu$ g/ml)	Caspofungina MIC <sub>50-90</sub> ( $\mu$ g/ml)
<i>C. albicans</i> (733)	0,03/0,03	0,03/0,03	0,5/0,5
<i>C. glabrata</i> (458)	0,03/0,13	0,03/0,06	0,05/1
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2/2	1/2	2/2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,03/0,13	0,03/0,06	0,5/1
<i>C. krusei</i> (50)	0,06/0,13	0,13/0,25	1/2
<i>C. lusitanae</i> (20)	0,06/0,25	0,06/2	1/2
<i>C. dublinensis</i> (18)	0,03/0,06	0,03/0,03	0,5/0,5
<i>C. guilliermondii</i> (9)	1 (0,06-2)*	0,5 (0,06-0,5)*	1 (0,05-2)*

\*media (rango)

Tomado de [25].

bien establecidas. La micafungina, con una dosis media de 111 mg fue utilizada en un estudio abierto; sin embargo, esta dosis parece insuficiente cuando se administra a niños en relación a los niveles alcanzados en adultos [6,31]. Aunque la anidulafungina ha confirmado actividad en la aspergilosis experimental existe muy poca experiencia clínica para recomendar su uso y definir una dosis adecuada [36].

### Interacciones farmacológicas

Probablemente, la diferencia más importante entre las diferentes equinocandinas es la ausencia de metabolización de la anidulafungina a nivel de citocromo P450, lo que hace que las interacciones con otros medicamentos sean poco relevantes, al menos desde un punto de vista clínico, y esto es especialmente importante en el paciente trasplantado.

Un estudio *in vitro* que analiza el efecto de la anidulafungina sobre la metabolización microsomal hepática de ciclosporina a nivel de P3A4 confirmó la ausencia de modificación del metabolismo de ciclosporina, incluso con niveles de anidulafungina elevados como 30 µg/ml [12]. Esta co-administración sí que produce un aumento significativo de niveles de anidulafungina (hasta 22% del área bajo la curva en las primeras 24 h) pero, al menos en este estudio realizado en 12 voluntarios sanos, no conllevó repercusión clínica, si bien en uno de los casos hubo que suspender la administración de anidulafungina en el sexto día por incremento de transaminasas sin otra causa justificada [12].

La coadministración de anidulafungina y voriconazol no muestra alteraciones de los parámetros farmacocinéticos [9], y tampoco se observan con la administración conjunta con anfotericina B liposómica en el tratamiento de aspergilosis invasivas [15].

A pesar del contenido de alcohol de las suspensiones de anidulafungina, su co-administración en algunos estudios con metronidazol no se ha asociado con efecto disulfiram-like [5].

### Anidulafungina y trasplante

La experiencia clínica con la anidulafungina en pacientes sometidos a trasplante es anecdótica; sin embargo, dadas las características de su metabolización y su favorable perfil de interacciones con otros fármacos le convierte en un antifúngico muy interesante en este campo.

El número de pacientes trasplantados incluidos en los ensayos clínicos realizados con anidulafungina es muy reducido y no permite obtener conclusiones específicas en este campo. En el estudio de Reboli et al. [30], en que se compara la eficacia de la anidulafungina con el fluconazol en 245 casos de candidiasis invasiva, solo 12 pacientes son receptores de un trasplante de órgano sólido, y siete de ellos reciben anidulafungina. Los autores de dicho estudio no especifican la evolución de estos pacientes. En el otro gran estudio de anidulafungina en candidiasis y candidemia, un estudio en fase II en que se comparan tres diferentes dosis de anidulafungina en 123 pacientes con candidiasis invasiva, no se especifica el número de pacientes trasplantados incluidos en el mismo [20]. Por último, el ensayo clínico con mayor número de pacientes recibiendo anidulafungina, un estudio doble ciego realizado en 600 pacientes con candidiasis esofágica en que se compara la anidulafungina con el fluconazol tampoco menciona el número de pacientes trasplantados reclutados, presentando

las tres cuartas partes de los pacientes incluidos infección por VIH [19]. Un reciente estudio retrospectivo realizado en un único centro ha comunicado la experiencia con anidulafungina en 35 pacientes, en los que el 71% padecía algún grado de disfunción hepática y el 30% eran receptores de un trasplante de órgano sólido o hematopoyético [1]. Se confirmó una eficacia del 77% en los 13 pacientes con micosis documentada (aunque un paciente con candidemia por *C. parapsilosis* presentó candidemia de brecha). No se observaron problemas de interacción con otros fármacos coadministrados (incluidos calcineurínicos y metronidazol) ni aumento de toxicidad en los pacientes con insuficiencia hepática.

Un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos, a los que se administraba 5 mg de tacrólimus en los días 1 y 13 y anidulafungina 200 mg en el día 4, seguido de una dosis diaria de 100 mg desde el día 5 al 13, demostró que el 90% de los intervalos de confianza de los diferentes parámetros farmacocinéticos se encontraban entre el 80% y 120% del rango de bioequivalencia, lo que demostraba para los autores una ausencia de interacción entre los dos fármacos y la posibilidad de un uso seguro de ambos en los pacientes trasplantados [11].

Otro estudio, ya mencionado, también evaluó la seguridad de coadministración de anidulafungina y ciclosporina [12]. Este estudio incluía un análisis *in vitro* y otro *in vivo*. El análisis *in vitro* se realizó en fracciones proteicas microsomas hepáticas en las que se incubaba ciclosporina con diferentes concentraciones de anidulafungina y se confirmó una ausencia de efecto del metabolismo de ciclosporina al asociar anidulafungina. En el estudio *in vivo*, se administró a voluntarios sanos anidulafungina 200 mg, seguida de 100 mg al día desde el día 2 al 8 y, de forma coincidente, durante los días 5 a 8, ciclosporina, a dosis de 1,25 mg/kg. No se observó toxicidad, aunque se confirmó una elevación del 22% de los niveles de anidulafungina a partir del 4º día.

Además de una posible sinergia de la anidulafungina y el voriconazol en estudios *in vitro* en *Aspergillus* spp. [29], la administración conjunta de ambos fármacos en voluntarios sanos no incrementó el perfil de toxicidad hepática del voriconazol ni produjo interacciones en la metabolización de ambos antifúngicos [9].

El perfil de seguridad de la anidulafungina, fundamentalmente hepático, también merece ser destacado, sobre todo por el posible uso de la anidulafungina en pacientes sometidos a trasplante hepático. La administración de 50 mg de anidulafungina en pacientes con insuficiencia hepática resultó ser bastante segura y mostró unos parámetros farmacocinéticos similares a los observados en pacientes sanos [10]. El área bajo la curva de la anidulafungina fue similar en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada al observado en pacientes sanos, e incluso fue significativamente más bajo en los pacientes con insuficiencia hepática grave, circunstancia que los autores relacionan con un efecto de dilución del fármaco en presencia de ascitis o edemas. Por el contrario, el uso de caspofungina no está indicado en hepatopatías severas y se recomienda reducir la dosis a 35 mg/día en hepatopatías moderadas. Tampoco se observaron diferencias farmacocinéticas de anidulafungina en los pacientes dializados en relación a los pacientes sanos y no se confirmó la presencia de anidulafungina en el dializado [10].

Por último, un aspecto atractivo de las equinocandinas en los pacientes trasplantados es su posible utilización en profilaxis antifúngica en pacientes de riesgo. Existe alguna experiencia con caspofungina [18,23] y micafungina [16], fundamentalmente en trasplante de médula ósea o pacientes oncohematológicos.

GESITRA (Grupo Español para el Estudio de las Infecciones en Pacientes Trasplantados, perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas) ha comunicado una ausencia de infección fúngica en el 98% de los 50 pacientes sometidos a trasplante hepático, con alto riesgo de micosis invasiva (fundamentalmente pacientes que requerían diálisis o retrasplantes), que recibieron caspofungina durante 21 días de forma profiláctica. El único caso de infección fue una infección de herida quirúrgica por *Candida* spp. y no hubo ningún caso de aspergilosis [14]. Este es un dato especialmente relevante porque, en ausencia de profilaxis, otros autores han comunicado frecuencias de infección fúngica en trasplantado hepáticos con alto riesgo de infección fúngica del 67% [4]. En este sentido también se han comunicado resultados favorables con anfotericinas lipídicas, utilizadas en profilaxis en estos pacientes [2,13,32,33]; sin embargo, dada la nefrotoxicidad de la anfotericina B y el riesgo demostrado de infección fúngica asociada a la insuficiencia renal, no parece sugerir que la utilización de anfotericina sea la mejor opción en estos pacientes. También la utilización de profilaxis con azoles, fundamentalmente voriconazol, se ha asociado en paciente con trasplante de órgano sólido con una importante hepatotoxicidad [17]. Por todo ello, las equinocandinas aparecen como una importante opción en este campo, dado su perfil de toxicidad y reducido riesgo de interacciones farmacológicas, destacando entre todas ellas, la anidulafungina por su falta de interacciones y buena tolerancia.

En resumen, la anidulafungina posee una elevada actividad fungicida frente a la mayoría de especies de *Candida*, con unos resultados excelentes en los ensayos clínicos realizados hasta la actualidad en candidiasis. Posee mínima toxicidad renal y/o hepática y, a diferencia de otras equinocandinas y azoles, no sufre metabolización por el citocromo P450. Ello hace que carezca de interacciones medicamentosas con los calcineurínicos y otros fármacos utilizados en los pacientes trasplantados. Aunque todavía no existen ensayos clínicos en aspergilosis, su actividad *in vitro*, la experiencia con modelos animales y algunos estudios clínicos preliminares, convierten a la anidulafungina en un antifúngico prometedor en esta indicación. Por último, esta actividad antifúngica y este bajo perfil de toxicidad y de interacciones medicamentosas hacen de la anidulafungina una droga de especial interés en la profilaxis antifúngica, fundamentalmente en pacientes trasplantados.

## Bibliografía

- Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 64-73.
- Castroagudin JF, Ponton C, Bustamante M, Otero E, Martínez J, Tome S, Conde R, Segade FR, Delgado M, Brage A, Galbán C, Varo E. Prospective interventional study to evaluate the efficacy and safety of liposomal amphotericin B as prophylaxis of fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3965-3967.
- Chandrasedkhar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1171-1178.
- Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, Karchmer AW. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170: 644-652.
- De la Torre P, Rebolí AC. Anidulafungin: a new echinocandin for candidal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 45-52.
- Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, Ullmann AJ, Seibel NL, Flynn PM, van Burik JA, Buell DN, Patterson TF. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006; 53: 337-349.
- 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.
- Dowell JA, Pu F, Lee J, Stogniew M, Krause D, Henkel T. A clinical mass balance study of anidulafungin showing complete fecal elimination. 43<sup>rd</sup> Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003; II USA. Abstract 1576.
- Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1373-1382.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, García M, Nuño J, Candela A, Uriarte M, Pintado V. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 813-819.
- Fortún J, Montejo M, Martín-Dávila P, Muñoz P, Aragón C, Cisneros JM, Aragón C, Blandes M, Ramos A, Gavalda J, San Juan R, Linares, P on behalf of the Spanish Transplantation Infection Study Group P. Prospective, multicenter study of caspofungin for prophylaxis in high risk liver transplantation. Spanish Transplantation Infection Study Group (GESITRA). Munich, ECCMID 2007. Abstract 1733-463.
- 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). En: Program and abstracts of Tandem Bone Marrow Transplantation Meetings (Orlando, FL) Arlington Heights, IL, American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2004: 91. Abstract 251.
- Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, Lau W, Facklam D, Buell D. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1331-1336.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, Shutt K, Pakstis DL, Zeevi A, Johnson B, Kwak EJ, McCurry KR. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 3008-3016.
- Ifran A, Kaptan K, Beyan C. Efficacy of caspofungin in prophylaxis and treatment of an adult leukemic patient with invasive pulmonary aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Mycoses* 2005; 48: 146-148.
- Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Rebolí A, Goldstein BP, Wible M, Henkel T. Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2021-2024.
- Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, Wible M, Henkel T. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 770-775.
- Laverdière M, Lalonde RG, Baril JG, Sheppard DC, Park S, Perlin DS. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 705-708.
- Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaud A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C. Caspofungin Combination Therapy Study Group. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107: 2888-2897.
- Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S, Verstovsek S, Faderl S, Zhou X, Raad II, Bekele BN, Leitz GJ, Lopez-Roman I, Estey EH. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 143-147.
- McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65: 2049-2068.
- 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 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3149-3154.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189.
- Park S, Nelly J, Nielsen Kahn J. Specific substitutions in the echinocandins target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* spp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3264-3273.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolcar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5425-5437.
- Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick 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.
- Rebolí AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-2482.
- Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns J, Lau WM, Facklam DP, Buell DN, Walsh TJ. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3317-3324.
- Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. *Transplantation* 2001; 71: 910-913.
- Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JG, Mutimer DJ. Targeted prophylaxis with amphotericin B lipid complex in liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 588-595.
- Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 244-251.
- Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-630.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-360.
- 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.