



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## La micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido

Jesús Fortún-Abete

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 25 de enero de 2009

Aceptado el 11 de febrero de 2009

*Palabras clave:*

Candidiasis invasiva

Micafungina

Trasplante

*Keywords:*

Invasive candidiasis

Micafungin

Transplantation

### RESUMEN

**Antecedentes:** La micafungina es una equinocandina aprobada para la prevención de infecciones por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y tratamiento de candidiasis esofágica, candidiasis y/o candidemia, tanto en adultos como en niños, incluidos neonatos.

**Objetivos:** El presente trabajo analiza su posible papel en el tratamiento de candidiasis invasivas en trasplantados de órgano sólido.

**Métodos:** Se revisan los aspectos más destacables de la micafungina publicados en la bibliografía médica en relación con el tratamiento de candidiasis en trasplantados.

**Resultados:** La actividad de la micafungina frente a *Candida* es fungicida y su concentración mínima inhibitoria no varía entre los aislamientos de *Candida* resistente a azoles. La utilización conjunta con otros fármacos implicados en el trasplante no requiere ajuste de dosis, excepto en los casos de sirolimus, nifedipina e itraconazol, que requieren una leve reducción de las dosis de éstos. Los resultados clínicos observados en pacientes trasplantados en los ensayos clínicos son favorables y similares a los observados en el resto de la población analizada.

**Conclusiones:** Los estudios clínicos, su buen perfil de seguridad y el nivel bajo de interacciones posibilitan un adecuado uso de la micafungina en la candidiasis invasiva y con posible aplicación para el tratamiento de pacientes trasplantados.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Micafungin for therapy of invasive candidiasis in solid organ transplant recipients

#### ABSTRACT

**Background:** Micafungin is an echinocandin approved for the prevention of *Candida* spp. infection in hematopoietic stem cell transplantation and therapy of oesophageal candidiasis, disseminated candidiasis and candidemia in adults, children and neonates.

**Aims:** To evaluate the role of micafungin for candidiasis therapy in solid organ transplant recipients.

**Methods:** A medical literature review according to micafungin role for candidiasis therapy in transplant patients is performed.

**Results:** Micafungin has shown fungicide activity against *Candida* species, including strains resistant or poorly susceptible to fluconazole. No dose adjustment is required when micafungin is administered in combination with other drugs used in transplant patients, excluding sirolimus, nifedipine and itraconazol. With these drugs, a minimal dose reduction is recommended. The results observed in transplant patients included in clinical trials are favourable and similar to results obtained in other kind of patients.

**Conclusions:** The clinical results, its safety profile and the low grade of medical interactions permit micafungin to be considered for therapy in specific groups of transplant patients.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La toxicidad, fundamentalmente renal, asociada al uso de anfotericinas y el incremento de aislamientos de *Candida* con resistencia asociada a fluconazol posibilita a las equinocandinas ocupar un puesto privilegiado en el tratamiento de la candidiasis invasiva.

La micafungina es un antifúngico del grupo de las equinocandinas, como caspofungina y anidulafungina. En marzo de 2005, la Food and Drug Administration aprobó la micafungina en Estados Unidos para las indicaciones de candidiasis esofágica y profilaxis frente a las infecciones por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, y, en enero de 2008, amplió su indicación al tratamiento de candidiasis y/o candidemia, peritonitis y abscesos por *Candida*. En abril de 2008, la European Medicines Agency (EMA) aprobó su utilización en Europa para las mismas indicaciones. Sin embargo, su introducción en Japón desde diciembre de 2002 la convierte en la equinocandina con más años de experiencia de uso clínico.

La micafungina presenta una actividad fungicida natural frente a *Candida*, consigue unas concentraciones adecuadas en suero y es la única equinocandina aceptada para el tratamiento de candidiasis en neonatos. Su buen perfil de seguridad y el nivel bajo de interacciones garantizan un comportamiento excelente en la candidiasis invasiva y la hace especialmente interesante para el tratamiento de algunos grupos especiales de pacientes<sup>28</sup>.

### Características microbiológicas

Las equinocandinas interfieren en la síntesis de la pared celular mediante la inhibición no competitiva de  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa, enzima encargada 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 *FKS1*<sup>22</sup>.

Al igual que las otras equinocandinas, la micafungina es activa frente a *Candida* y *Aspergillus*. La actividad frente a *Candida* es fungicida y su concentración mínima inhibitoria (CMI) no varía entre los aislamientos de *Candida* resistente a azoles<sup>17,27</sup>.

En un estudio reciente se ha comparado la actividad in vitro de micafungina, caspofungina y anidulafungina en 5.346 candidiasis invasivas<sup>24</sup>. La micafungina mostró una actividad global excelente (CMI<sub>50</sub> 0,015  $\mu$ g/ml, CMI<sub>90</sub> 1  $\mu$ g/ml), similar a la de caspofungina (CMI<sub>50</sub> 0,03  $\mu$ g/ml, CMI<sub>90</sub> 0,25  $\mu$ g/ml) y anidulafungina (CMI<sub>50</sub> 0,06  $\mu$ g/ml, CMI<sub>90</sub> 2  $\mu$ g/ml). Más del 99% de los aislamientos se inhibieron a concentraciones  $\leq$  2  $\mu$ g/ml de las 3 equinocandinas; si bien, por especies, la micafungina fue la única que inhibió el 100% de los aislamientos a concentraciones  $\leq$  2  $\mu$ g/ml. Estas diferencias fueron inferiores al 1% en *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Sin embargo, hubo diferencias mayores en *Candida parapsilosis*, donde anidulafungina inhibió a esa concentración sólo el 92,5% de los aislamientos, frente al 99,9% de caspofungina y el 100% de micafungina; y en *Candida guilliermondii*, donde el porcentaje de inhibición fue del 90,2, el 95,1 y el 100%, respectivamente. La importancia de estas diferencias in vitro no está bien establecida, ya que en algunos estudios se han normalizado tras la adición de suero a las pruebas de sensibilidad<sup>20</sup> y no parecen tener una repercusión clínica importante<sup>23</sup>.

Un estudio que analizó la eficacia de micafungina en 315 aislamientos de *Candida*, resistente a fluconazol (CMI > 32  $\mu$ g/ml), confirmó que todas las cepas eran inhibidas a concentraciones de  $\leq$  1  $\mu$ g/ml de micafungina, con una CMI<sub>90</sub> de 0,06  $\mu$ g/ml<sup>17</sup>.

### Metabolización, interacciones y características farmacocinéticas

La farmacocinética de micafungina es lineal en adultos y niños y no necesita dosis de carga. En neonatos prematuros (> 1.000 g) también la farmacocinética es lineal, pero la vida media es más corta y los porcentajes de aclaramiento son más rápidos que en niños mayores<sup>211</sup>.

Su metabolismo es hepático, especialmente por acción de arilsulfatasa y catecol-O-metiltransferasa. También se metaboliza por isoenzimas del citocromo P-450, pero ésta no es la vía fundamental<sup>2</sup>.

No requiere ajuste en presencia de insuficiencia renal, ni tampoco lo requiere por edad o peso. Debido a su elevada unión a proteínas, la micafungina no es dializable, por lo que no se requiere suplementar las dosis<sup>2</sup>. La hemodiafiltración continua y la venovenosa continua modifican poco sus valores<sup>12</sup>. Requiere reducción de dosis en insuficiencia hepática moderada y su experiencia en insuficiencia hepática grave es limitada.

La micafungina es un sustrato, aunque pobre, de CYP y tiene efecto ligeramente inhibitorio en CYP3A<sup>25</sup>. Las interacciones se han evaluado en voluntarios sanos<sup>2,5,8,10,13,30-32</sup>, en trasplantados hepáticos<sup>19</sup> y en pacientes hematológicos<sup>26</sup>. La farmacocinética de micafungina no se ve significativamente alterada por la coadministración de micofenolato mofetil<sup>2,5</sup>, ciclosporina<sup>2,5,10</sup>, tacrolimus<sup>2,5,8</sup>, prednisona<sup>2,5</sup>, sirolimus<sup>2,5</sup>, nifedipino<sup>2,5</sup>, fluconazol<sup>2,5</sup>, voriconazol<sup>5,13</sup>, itraconazol<sup>5,31</sup>, anfotericina B<sup>5,32</sup>, ritonavir<sup>2,5,30</sup> o rifampicina<sup>2,30</sup>. Por el contrario, micafungina no altera significativamente los valores de tacrolimus<sup>2,8,26</sup>, voriconazol<sup>13</sup>, anfotericina B<sup>32</sup>, micofenolato mofetil<sup>2</sup>, prednisona<sup>2</sup> o fluconazol<sup>2</sup>.

Cuando micafungina se coadministra con sirolimus o nifedipina, los valores de éstos deben controlarse, dado que puede observarse un incremento de un 21% en el área bajo la curva de sirolimus y de un 18% en la de nifedipina<sup>2,5</sup>. Además, la EMA también recomienda que se realice el seguimiento de los valores de itraconazol, porque puede observarse hasta un 22% de incremento<sup>5</sup>.

### Eficacia de micafungina en candidiasis invasiva

La eficacia y la tolerabilidad de micafungina se ha demostrado en un ensayo clínico en fase II abierto y en 2 grandes ensayos clínicos en fase III, cuyos comparadores han sido anfotericina B liposomal<sup>15</sup> y caspofungina<sup>21</sup>.

El estudio de micafungina frente a anfotericina B liposomal fue aleatorizado, doble ciego, multinacional (115 centros) y de no inferioridad<sup>15</sup>. Se seleccionó a 531 pacientes con candidiasis o candidemia y se comparó micafungina, 100 mg/día (pudiendo alcanzar 200 mg/día) con anfotericina B liposomal, 3 mg/kg/día. La variable de eficacia primaria fue el porcentaje de respuesta clínica y microbiológica al final del tratamiento, y el 13 y el 10% de los pacientes en cada grupo, respectivamente, presentaban neutropenia al inicio del tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en el análisis global por intención de tratar (el 74,1 y el 69,6%, respectivamente), ni el análisis por protocolo (el 89,6 y el 89,5%, respectivamente). Tampoco las hubo en los subanálisis de candidemias, candidiasis o cuando se analizaron los resultados en pacientes neutropénicos o en niños menores de 15 años.

El estudio de micafungina frente a caspofungina también fue aleatorizado, doble ciego, multinacional (128 centros) y de no inferioridad, frente a pacientes con candidemia o candidiasis<sup>21</sup>. Se seleccionó a 595 pacientes en 3 brazos, estratificados por el grado de gravedad según la escala APACHE: micafungina 100 mg, micafungina 150 mg y caspofungina 50 mg (con dosis de carga de 70 mg el primer día). El análisis de eficacia no mostró diferencias significativas entre los 3 brazos (el 76,4, el 71,4 y el 72,3%, respectivamente).

### Perfil de seguridad

Un análisis global realizado en más de 3.000 pacientes que recibieron micafungina en ensayos clínicos demostró un perfil muy satisfactorio de seguridad<sup>3</sup>. Los efectos adversos ocurrieron en el 2-3% de los casos y fueron: náuseas, vómitos, diarrea, flebitis, fiebre, hipopotasemia, aumento de transaminasa glutamicoxalacética, transaminasa glutámico pirúvica y fosfatasa alcalina, sin que hubiera relación con la dosis administrada, ni la edad de los pacientes. En relación con la anfotericina B liposomal, produjo de forma significativa una

incidencia menor de alteración renales y electrolíticas<sup>15</sup>. Respecto a caspofungina, el perfil de seguridad de ambas equinocandinas fue similar<sup>21</sup>.

La incidencia comunicada de efectos adversos hepáticos en los ensayos clínicos es alrededor del 8%, siendo la mayoría de carácter leve-moderado y similar a los comparadores (anfotericina B liposomal, caspofungina y fluconazol)<sup>3</sup>. No obstante, dado que en ensayos preclínicos en ratas se observó el desarrollo de focos de alteraciones hepatocitarias y tumores hepatocelulares tras tratamientos superiores a 3 meses, es recomendable suspender el tratamiento si se produce elevación significativa y persistente de transaminasas. La incidencia de algunos efectos adversos (trombopenia, taquicardia, hipotensión e hipertensión, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y fracaso renal agudo) se observó con más frecuencia en niños que en adultos<sup>2</sup>. No está clara si esta mayor toxicidad se debe a inmadurez por menor edad o que las enfermedades basales de los niños seleccionados eran significativamente más graves que las de los adultos (p. ej., neutropenia, trasplante de progenitores hematopoyéticos o neoplasias hematológicas).

### Experiencia de micafungina en trasplantados

La micafungina se ha utilizado con éxito en trasplantados de progenitores hematopoyéticos, y demuestra ser superior a fluconazol en la prevención de micosis invasivas en este tipo de pacientes<sup>7,33</sup>. Sin embargo, el 70% de los pacientes incluidos en el estudio de Van Burik et al<sup>33</sup> eran trasplantes autólogos o con enfermedades con riesgo bajo de infección fúngica. En sus últimas guías publicadas en 2007 sobre profilaxis de pacientes hematológicos de riesgo alto de infección fúngica, la European Conference on Infections in Leukaemia recomienda la utilización de posaconazol o fluconazol, pero considera a la micafungina una alternativa segura en esta indicación<sup>16</sup>.

La experiencia con micafungina en trasplantados de órgano sólido es muy reducida. En los ensayos clínicos de micafungina frente a anfotericina B liposomal y caspofungina, el número de trasplantados de órgano sólido que recibió micafungina fue de 36 y 16, respectivamente, y en ninguno de los 2 estudios se realiza un análisis específico de estos pacientes<sup>15,21</sup>.

En un estudio reciente se evaluó la eficacia y la seguridad de micafungina en 18 trasplantes, de los que 7 de ellos recibieron un trasplante de órgano sólido<sup>6</sup>. En estos pacientes, micafungina (100 mg/día) se utilizó para el tratamiento de candidiasis invasivas (5 candidemias y 2 peritonitis) por diferentes especies: 4 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata* y 1 *C. albicans*. En todos los casos se consiguió éxito terapéutico tras una mediana de 11 días (rango: 3-35 días), y la mayoría se completó con fluconazol. Siete pacientes recibieron tacrolimus; 3, sirolimus, y uno, ciclosporina. Los valores séricos de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus permanecieron en rango terapéutico en el 100% (4/4), el 97% (44/45) y el 75% (3/4) de los pacientes, respectivamente. En un paciente hubo elevación ( $\times 4$ ) de los valores de sirolimus que los autores relacionaron con una sepsis bacteriana<sup>6</sup>.

El papel de la micafungina en los pacientes trasplantados ha de analizarse especialmente en los trasplantados hepáticos. La frecuencia de micosis invasivas en los trasplantados renales es muy reducida y condiciona el uso de la micafungina u otras equinocandinas, a pesar de la seguridad de éstas en presencia de daño o insuficiencia renal. Por otro lado, en los trasplantados pulmonares o cardiopulmonares, la micosis más prevalente es la aspergilosis, y aunque la micafungina presenta actividad *in vitro* frente a *Aspergillus* similar a la de caspofungina o anidulafungina, la ausencia de indicación hasta el momento de la micafungina en aspergilosis no hace recomendable su uso en estos trasplantados.

La escasa, pero presente, metabolización en el ámbito de CYP3AP se ha implicado como la causa de los valores altos de micafungina observados en un trasplantado hepático con un injerto pequeño, en relación con el volumen hepático estándar<sup>18</sup>. A este paciente se le

**Tabla 1**

Micafungina en trasplantados. Características generales

Mecanismo de acción	Inhibición de $\beta$ ,1-3-D-glucano sintetasa
Actividad	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Farmacocinética y metabolismo	Lineal; no necesita dosis de carga Metabolización hepática (arilsulfatasa, catecol-O-metiltransferasa y, en menor medida, citocromo P-450) No requiere ajuste en diálisis Reducción de dosis en insuficiencia hepática moderada
Interacciones farmacológicas en trasplantados	No se altera con micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, prednisona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B, ritonavir, rifampicina Incrementa valores de sirolimus (21%), nifedipina (18%) e itraconazol (22%)
Eficacia en trasplantados	Respuesta en 100% de 18 pacientes trasplantados con candidiasis <sup>6</sup> Respuesta favorable en trasplantados incluidos en ensayos clínicos con candidiasis, 36 y 16 pacientes, respectivamente <sup>15,21</sup>

trasplantó un injerto con un volumen pequeño para su tamaño teórico (ratio: 0,26); tras una dosis de 50 mg de micafungina, la vida media de eliminación fue de 16 h, y pasó a 75 h con una dosis de 100 mg. Comparado con 6 pacientes que tenían injertos con volúmenes de injertos con ratios  $> 0,3$ , el paciente que recibió un injerto pequeño tenía significativamente más baja en orina ( $p < 0,05$ ) la proporción entre  $6\beta$ -hidroxicortisol y cortisol (una cifra que expresa la actividad estimada de CYP3AP), lo que indica que la saturación en su eliminación pudiera estar en relación con el menor contenido de CYP3AP en el hígado.

A pesar de todo, no está claro el comportamiento de la micafungina en presencia de insuficiencia hepática, y el estudio anterior es contradictorio con otros. En un estudio realizado en pacientes con hepatopatía moderada (Child 7-9) en comparación con voluntarios sanos<sup>9</sup>, se demostró que los pacientes con insuficiencia hepática alcanzaban concentraciones séricas (área bajo la curva) significativamente inferiores (22%) que las alcanzadas en voluntarios sanos ( $97,5 \pm 19 \mu\text{g/h/ml}$  frente a  $125 \pm 26,4 \mu\text{g/h/ml}$ ;  $p = 0,03$ ). Aunque había diferencia de peso entre los casos y los controles que pudieran justificar estas diferencias, otras explicaciones lo relacionan con una sobreexpresión enzimática mayor en estos casos. La información sobre arilsulfatasa en humanos con insuficiencia hepática es limitada, pero en modelos animales de ligadura del conducto biliar se ha confirmado un incremento de la actividad de esta enzima en presencia de colestasis, incluso antes de desarrollar daño hepático<sup>4,29</sup>. Por otro lado, la actividad arilsulfatasa leucocitaria es un 38% menos activa en pacientes con cirrosis alcohólica y un 58% menor si hay antecedente de encefalopatía<sup>1</sup>. Las sulfatasas se distribuyen por todos los tejidos y es difícil predecir cómo se afecta su actividad en presencia de cirrosis. En la tabla 1 se recogen las características más destacables de micafungina en relación con los pacientes trasplantados.

En conclusión, la utilización de micafungina en trasplantados, a pesar de la poca interacción de micafungina (limitada a sirolimus), presenta algunas dificultades, sobre todo en trasplantados hepáticos. La poca experiencia con micafungina en pacientes con hepatopatías avanzadas y la paradójica farmacocinética de micafungina en pacientes con insuficiencia hepática observada en diferentes estudios no hacen predecible su comportamiento. Finalmente, la confirmación en ensayos preclínicos en ratas acerca del desarrollo de focos de degeneración hepatocitaria después de tratamientos superiores a 3 meses (que hacen recomendable suspender el tratamiento si hay elevación significativa y persistente de transaminasas), dificulta su utilización en el postrasplante hepático inmediato, en el que las enzimas hepáticas están sistemáticamente elevadas y que es el período de más riesgo de candidiasis en estos pacientes. En otros trasplantados no hepáticos, las características de micafungina la hacen especialmente atractiva para el tratamiento de candidiasis invasiva.

## Declaración del autor

El autor ha dictado conferencias subvencionadas y ha sido asesor científico de las compañías Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Astellas, Gilead y Schering Plough.

## Bibliografía

- Alvarez-Leal M, Contreras-Hernandez D, Chavez A, Diaz-Contreras JA, Careaga-Olivares J, Zuñiga-Charles MA, Reynoso MC, Hernandez-Tellez A. Leukocyte arylsulfatase A activity in patients with alcohol-related cirrhosis. *Am J Hum Biol.* 2001;13:297-300.
- Astellas Pharma US. Mycamine (micafungin sodium) for injection: US prescribing information (online). Disponible en: <http://www.astellas.us/docs/mycamine-ic.xml>
- Cornely OA. Pooled analysis of safety for micafungin. 47th Iternscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, USA: 17-20 September; poster M-1175 2007.
- Dufour JF, Zimmermann A, Reichen J. Increased hepatic lysosomal activity in biliary cirrhosis originates from hepatocytes rather than from macrophages. *J Hepatol.* 1994;20:524-530.
- European Medicines Agency. Mycamine: summary of product characteristics (online). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/H-734-Pl-en-pdf>
- Forrest GN, Rasetto F, Akpek G, Philosophe B. Safety and efficacy of micafungin in transplantation recipients. *Transplantation.* 2006;82:1549.
- Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T, Fujisawa F, Kahata K, Izumiya K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Asaka M. Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2008;87:91-97.
- Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018-1024.
- Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, Duell D, Keirns J, Bekersky I. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1145-1152.
- Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:954-960.
- Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, Van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, Keirns JJ, Buell DN, Kearns GL. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1110-1115.
- Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, Yamamoto Y. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127:897-901.
- Keirns J, Sawamoto T, Holum M, Buell D, Wisemandle W, Alak A. Steady-state pharmacokinetics of micafungin and voriconazole after separate and concomitant dosing in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:787-790.
- Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant.* 2004;18:676-680.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelaramee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519-1527.
- Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2007;78:275-282.
- Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2006;44:324-326.
- Mochizuki N, Matsumoto K, Ohno K, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, Kishino S. Effects of hepatic CYP3A4 activity on disposition of micafungin in liver transplant recipients with markedly small-for-size grafts. *Transplant Proc.* 2006;38:3649-3650.
- Narumi S, Hakamada K, Toyoki Y, et al. Influence of antifungal agents on trough level of tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005;5(Supl 11):474.
- Paderu P, Garcia-Effron G, Balashov S, Delmas G, Park S, Perlin DS. Serum differentially alters the antifungal properties of echinocandin drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2253-2256.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883-893.
- 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.
- Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* 2007;10:121-130.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008;46:150-156.
- Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, Nishikawa M, Niwa T, Jin JS, Nakamura T, Nishiguchi K, Okamura N, Okumura K. Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57:759-764.
- Shimoeda S, Ohta S, Kobayashi H, Saitou H, Kubota A, Yamato S, Shimada K, Sasaki M, Kawano K. Analysis of the blood level of micafungin involving patients with haematological diseases: new findings regarding combination therapy with tacrolimus. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:477-480.
- Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:283-289.
- Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:805-812.
- Ugazio G, Artizzu M, Pani P, Dianzani MU. The changes in some hydrolytic enzymes in carbon tetrachloride-induced fatty livers. *Biochem J.* 1964;90:109-116.
- Undre N, Stevenson P, Amakye DD. Rifampin and ritonavir do not affect the pharmacokinetics of micafungin (FK-463), an echinocandin antifungal. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 3):279.
- Undre N, Stevenson P, Brooks A. Itraconazole does not affect the pharmacokinetics of micafungin (FK-463). *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the 25th International Congress of Chemotherapy, Munich, 2007. Abstract p970.*
- Undre N, Stevenson P, Wilbarham D. Amphotericin B does not affect the pharmacokinetics of micafungin (FK-463). *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the 25th International Congress of Chemotherapy, Munich, 2007. Abstract p971.*
- Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Satoi Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-1416.