



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Papel futuro de la micafungina en el tratamiento de las micosis invasoras por hongos filamentosos

Miguel Salavert-Lletí<sup>a,\*</sup> y Rafael Zaragoza-Crespo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2009

Aceptado el 17 de febrero de 2009

#### Palabras clave:

*Aspergillus*

Hongos filamentosos

Micafungina

Tratamiento antifúngico

### RESUMEN

**Antecedentes:** La micafungina se ha estudiado de forma extensa en su actividad intrínseca frente a diferentes tipos de hongos, así como en su eficacia y seguridad en modelos experimentales y en ensayos clínicos en humanos frente a candidiasis invasora y candidemia. Menos conocida es su actuación frente a infecciones fúngicas invasoras (IFI) causadas por hongos filamentosos.

**Objetivos:** Descripción y evaluación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos que han relacionado, de forma directa o indirecta, la micafungina con las micosis causadas por hongos filamentosos, especialmente con la aspergilosis invasora (AI), en pacientes con riesgo alto.

**Métodos:** Búsqueda en la bibliografía médica de los artículos y las publicaciones relacionados, mediante los principales motores de rastreo y repertorios científico-médicos al uso (PubMed, EMBASE) utilizando diferentes cruzamientos y selecciones entre los términos clave de sondeo (*micafungin, aspergillosis, zygomycosis, invasive fungal infections, emerging fungal infections, antifungal treatment or therapy, antifungal prophylaxis, empiric or pre-emptive therapy*).

**Resultados:** Se encuentran varios estudios que se clasifican para su valoración respecto al tratamiento de IFI por hongos filamentosos, especialmente los casos o las series que incluyen episodios de AI, y los concernientes a la profilaxis antifúngica de las IFI en pacientes de riesgo alto (inmunodeprimidos o críticos). Aunque también se registran los estudios basados en el tratamiento empírico con micafungina de la neutropenia febril, se evita comentarlos, debido al pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad de los pacientes, la ausencia de descripción o confirmación de las IFI basales y el uso de marcadores subrogados, mezclando confusamente esta estrategia con la de anticipación.

**Conclusiones:** Aun en ausencia de ensayos clínicos comparativos, aleatorizados y ciegos, se puede considerar que la micafungina es una alternativa eficaz y bien tolerada en el tratamiento de rescate de la AI, y probablemente también en el tratamiento primario, como alguna otra de las equinocandinas precedentes. Su actividad la ejerce tanto en monoterapia, como en tratamiento combinado, aunque con esta última estrategia aún parecen mejorarse sus tasas de respuesta, tanto en las pruebas in vitro, como en los modelos in vivo y en algunos estudios en humanos. Ha demostrado tener una capacidad importante como agente profiláctico para prevenir las IFI "de brecha" en pacientes trasplantados de riesgo alto. Por último, aunque son necesarios ensayos clínicos aleatorizados en diferentes áreas, se le augura un interesante panorama en el futuro inmediato del tratamiento de las IFI por hongos filamentosos en población pediátrica y como tratamiento combinado con polienos, al menos en rescate, de determinadas zigomicosis, sin olvidar la trascendencia clínica del posible "efecto paradójico" y de las propiedades inmunofarmacológicas.

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

## Future role of micafungin in the treatment of invasive mycoses caused by filamentous fungi

### ABSTRACT

**Background:** Micafungin is a echinocandin. It inhibits  $\beta$ -1,3-D-glucan synthesis, thus achieving fungicidal activity against virtually all *Candida* spp., including those resistant to fluconazole, and fungistatic activity against *Aspergillus* spp., as well as several but not all pathogenic molds. Results from in vitro studies, animal models, small clinical trials, hint at possible future indications such as invasive aspergillosis and empirical

#### Keywords:

Antifungal therapy

*Aspergillus*

Micafungin

Moulds

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Salavert\_mig@gva.es (M. Salavert Lletí).

antifungal therapy, although currently there is little information published.

**Aims:** To describe published data of micafungin as treatment against invasive mold infections, specially analysing its role in the immunodepressed host and critical care setting.

**Methods:** A systematic review of literature using the principal medical search engines was performed. Terms such as micafungin, aspergillosis, zygomycosis, invasive fungal infections, emerging fungal infections, antifungal treatment or therapy, antifungal prophylaxis, empiric or pre-emptive therapy were crossed. Febrile neutropenia patients were excluded

**Results:** Several studies in these setting were identified and were described in this review. Although there were no blinded randomized clinical trials published, treatment or prophylaxis of invasive aspergillosis and other invasive mould infections with micafungin described in open clinical studies were analyzed.

**Conclusions:** Micafungin could play a future important role as a primary or rescue therapy, alone or in combination, in the treatment or prophylaxis of invasive fungal infections caused by moulds. New randomized clinical trials are needed to confirm their efficacy.

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

La actividad y la eficacia de micafungina, otro miembro de la familia de las equinocandinas, se han probado de forma amplia en los hongos levaduriformes, especialmente del género *Candida*, en una gran variedad de estudios in vitro<sup>17,44,68,72</sup>, de modelos animales de experimentación<sup>37,40</sup> y en ensayos clínicos seleccionados, algunos comparativos, en candidiasis invasora (CI) y candidemia<sup>16,29,52,69</sup>, como atestiguan varios de los capítulos previos desglosados en esta monografía. Sin embargo, no sucede lo mismo respecto a estudios similares de actividad antifúngica frente a hongos filamentosos, especialmente del género *Aspergillus*, y respecto a modelos experimentales o ensayos clínicos de tratamiento con este nuevo antifúngico de la aspergilosis invasora (AI) y de otras infecciones fúngicas invasoras (IFI) en humanos. El volumen de información disponible para estos últimos aspectos es mucho más escaso y se encuentra bastante disperso. Así pues, el principal objetivo de este capítulo es recopilar el conocimiento existente más importante sobre los resultados de eficacia y seguridad de la micafungina en la profilaxis y el tratamiento de las IFI por hongos filamentosos en los 2 grupos de pacientes que concentran el mayor número de estas micosis de morbimortalidad tan elevada: los pacientes críticos y los más inmunodeprimidos, sobre todo por quimioterapia antineoplásica y/o trasplantes de órgano sólido (TOS) o de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Los estudios no clínicos con micafungina han mostrado que tiene actividad fungistática de amplio espectro frente a especies de *Aspergillus*, así como actividad fungicida frente a especies de *Candida*<sup>91</sup>. La eficacia antifúngica en el modelo animal se considera el resultado de la combinación de la actuación del sistema de defensas del huésped y el efecto antifúngico directo del fármaco<sup>101</sup>. Hay información sobre la acción combinada de micafungina junto con los fagocitos humanos respecto a la actividad antifúngica frente a *Aspergillus fumigatus*<sup>14</sup>. Dado que los aspectos de actividad in vitro y los estudios en modelos animales con micafungina se han expuesto en otros capítulos de la monografía, utilizaremos parte de estos datos para poner en perspectiva el objetivo anterior y proyectar además una visión de futuro acerca del papel de las equinocandinas, en general, y de la

micafungina, en particular, en el tratamiento de las micosis invasoras por hongos filamentosos.

### Hongos filamentosos en pacientes críticos y micafungina

Entre las poblaciones recientemente consideradas para desarrollar AI y entre las que se ha documentado una incidencia cada vez más creciente y una mortalidad muy alta, destacan los pacientes críticos<sup>31,46,49,59-62,94,95</sup> y, muy ligados a ellos, los afectados de bronconeumopatía obstructiva crónica (BNOC)<sup>1,10,11,15,62,77</sup> (especialmente, los tratados con corticoides de forma crónica), el paciente cirrótico<sup>20</sup> y el paciente posquirúrgico (la mayoría descritos después de cirugía cardíaca)<sup>23,70</sup>. En la tabla 1 se describen los principales estudios realizados últimamente publicados sobre AI en pacientes críticos y su mortalidad. Cabe destacar que la mayoría de los episodios se trataron con alguna presentación de anfotericina B, y no con voriconazol ni con equinocandinas.

En un estudio post mórtem, se demostró que un 2,7% de los pacientes que mueren en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentaba AI y que no se diagnosticó ni trató ante mórtem a un 30% de éstos<sup>20,21</sup>. La incidencia de AI en pacientes críticos oscila entre el 0,3 y el 5,5% en varios estudios publicados, dependiendo del tipo de población estudiada en UCI (con o sin enfermedades hematológicas malignas asociadas)<sup>59,61,62,95</sup>. La incidencia de aislamientos de *Aspergillus* en el paciente crítico también se ha evaluado y oscila entre el 0,33 y el 1,1%<sup>31,96</sup>. Esto indica diferentes tasas de mortalidad entre los pacientes considerados colonizados respecto a los infectados, por lo que en estos últimos la tasa es lógicamente mayor de forma estadísticamente significativa<sup>31,96</sup>. En el contexto del paciente crítico se han estudiado profundamente los factores de riesgo para desarrollar AI. Así, deben considerarse como pacientes de: a) riesgo alto en UCI, aquéllos con neutropenia (< 500 neutrófilos/ $\mu$ l), neoplasias hematológicas y TPH alogénico, y b) de riesgo moderado, los que presentan corticoterapia prolongada pre-UCI, TPH autólogo, BNOC, cirrosis hepática, neoplasia de órgano sólido, pacientes con infección por el vi-

**Tabla 1**  
Mortalidad de aspergilosis invasora en pacientes críticos en los últimos estudios publicados

Referencia (año)	Población a estudio	Pacientes incluidos	Colonización/infección (n)	Mortalidad <sup>b</sup> (%)
Bulpa et al <sup>11</sup> (2001)	BNOC en UCI	16	0/16	Más infección (100)
Meersseman et al <sup>62</sup> (2004)	Pacientes críticos no neoplásicos	89	20/69	Colonización (50) + infección (90-98)
Garnacho-Montero et al <sup>31</sup> (2005)	Pacientes críticos con aislamiento positivo en muestra respiratoria	36	14/20 <sup>a</sup>	Colonización (50) + infección (80)
Vandewoude et al <sup>96</sup> (2006)	Pacientes críticos con aislamiento positivo en muestra respiratoria	172	89/83	Colonización (40,7) + infección (77,1)

BNOC: bronconeumopatía obstructiva crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup>Dos pacientes no fueron clasificados.

<sup>b</sup>Se consideró infección cuando se calificó al episodio como aspergilosis probada o probable.

rus de la inmunodeficiencia humana, trasplantados de pulmón y los que reciben inmunosupresión terapéutica con alemtuzumab o fármacos inhibidores de la acción del factor de necrosis tumoral alfa (infiximab, adalimumab, etanercept). Asimismo, en esta población crítica, deben considerarse con un riesgo menor, pero con una incidencia aumentada, los pacientes con quemaduras graves, con TOS no pulmonar, corticoterapia < 7 días, estancia en UCI > 21 días, malnutrición y cirugía cardíaca previa<sup>59</sup>. También se han estudiado los factores de riesgo asociados a la presentación de un aislamiento positivo en una muestra respiratoria en pacientes críticos, por lo que hay que considerar el tratamiento con corticoides y el paciente con BNOC como factores de riesgo independiente<sup>31,96</sup>.

La incidencia de aspergilosis en pacientes con BNOC todavía no se ha documentado de forma suficiente, debido sobre todo a la falta de estudios prospectivos en esta población, por lo que se desconoce qué supone para el conjunto de pacientes con BNOC. La mayoría de los datos que se tienen son los extraídos de la descripción de casos o series cortas de aspergilosis, una población de pacientes respiratorios que representa entre el 1 y el 1,5% del total de las aspergilosis en trabajos publicados hace más de una década<sup>1,10,15,77</sup>. En una serie de aspergilosis más reciente, los pacientes con BNOC constituyeron el 19,3% del total de la serie. Asimismo, cabe destacar la correlación importante que hay en la bibliografía entre la población de pacientes con BNOC, pacientes críticos y aspergilosis<sup>11,62</sup>. Así, en una serie de casos publicada en pacientes críticos sin enfermedad maligna documentada, el paciente con BNOC supuso el 42 % del total de la serie<sup>62</sup>, y en la actualidad esta enfermedad pulmonar se ha convertido en un factor de riesgo independiente para el desarrollo de AI en el paciente crítico<sup>31</sup>. El principal factor descrito asociado al desarrollo de AI en el paciente con BNOC es el uso de corticoides, especialmente los que reciben dosis altas (> 20 mg/día o bien una dosis acumulada de 700 mg), aunque también se han documentando casos que reciben dosis altas de corticoides inhalados<sup>10</sup>. No obstante, estas condiciones no son siempre necesarias, ya que se han comunicado casos de AI en pacientes con BNOC que no estaban recibiendo corticoides, y en los que el desarrollo de la AI se asocia a una infección viral previa<sup>10</sup>.

Recientemente, se ha incluido a los pacientes con cirrosis hepática como población de riesgo para desarrollar AI, los cuales presentan una incidencia de un 7% del total de los episodios de AI en una serie de pacientes críticos<sup>62</sup>, si bien se desconoce la incidencia que la AI tiene en esta población.

Finalmente, otro grupo de riesgo para desarrollar AI a tener en cuenta es el del paciente posquirúrgico. En una revisión exhaustiva de la bibliografía con más de 500 pacientes, los operados de cirugía cardíaca (32%), cirugía dental (19%), cirugía ocular (17%), cirugía torácica y ortopédica fueron los descritos con más frecuencia, si bien se desconocen las tasas de infección en esas poblaciones, ya que la mayoría se trata de casos aislados<sup>70</sup>. Sin embargo, se conoce la incidencia de endocarditis fúngica después de cirugía cardíaca, la cual supone el 0,1% del total de recambios valvulares, y la causa del 25% de estos episodios es *Aspergillus*<sup>23</sup>. Finalmente, los factores relacionados con la AI posquirúrgica se asocian generalmente a contaminación en el aire por esporas generadas durante la cirugía (especialmente cuando hay obras arquitectónicas cercanas), aunque también se ha documentado contaminación a través de los circuitos de diálisis, de material quirúrgico contaminado (especialmente el protésico) y, en ocasiones, el origen estaría en el propio paciente (contaminación hematológica o desde lesiones broncopulmonares).

Debido a la mortalidad alta que presentan estos pacientes, en especial el paciente con BNOC (90-100%)<sup>1,10,11,15,45,62,77</sup> y el posquirúrgico cardíaco (90%)<sup>23,70</sup>, se deberían implementar tanto medidas de vigilancia ambiental, como de cribado rápido cuando alguno(s) de los factores de riesgo descritos estén presentes en cada una de estas poblaciones, considerando el inicio temprano de tratamiento antifúngico empírico. Si bien hasta la actualidad no se ha publicado ningún ensayo clínico que evalúe el tratamiento de la AI en pacientes críti-

cos, la experiencia diaria recomienda la utilización de tratamiento combinado, en especial el formado por voriconazol (tratamiento de elección en la actualidad de las AI) y una equinocandina, especialmente cuando la insuficiencia respiratoria estuviera presente.

Si bien hay poca evidencia de micafungina en la AI, en los trabajos publicados se ha demostrado su eficacia tanto en estudios clínicos<sup>18</sup>, como en casos o series de casos publicados<sup>30,45,56,64-67,81,90</sup>, la mayoría en combinación con azoles, y no hay ningún ensayo clínico ni estudio aleatorizado publicado hasta el momento que lo trate, salvo un trabajo de perfil farmacocinético realizado en pacientes críticos en una UCI japonesa, que se comentará más adelante<sup>38</sup>. Sin embargo, hay varias consideraciones ligadas al entorno crítico que deberían tenerse en cuenta a favor de micafungina, la cual presenta una actividad excelente in vitro frente a hongos filamentosos<sup>5</sup> y sinergismos, tanto in vitro, como en modelos animales<sup>35,79,84,85</sup>, con la mayoría de los antifúngicos comercializados y, en especial, con los azoles (itraconazol y voriconazol). Asimismo, cabe destacar la superioridad descrita en el tratamiento de combinación en modelos animales tanto con anfotericina B como con triazoles en AI<sup>19,71</sup> y mucormicosis<sup>43</sup>.

El conocimiento de la seguridad y la dosificación de micafungina en el paciente crítico sometido a técnicas de depuración extrarrenal, como es el caso descrito de la hemodiafiltración continua en el artículo citado anteriormente, es lo que podría marcar la diferencia hacia su uso potencial en el entorno crítico, al demostrarse la no necesidad de ajustar las dosis de micafungina en pacientes críticos sometidos a este procedimiento. Por todo ello, es posible augurar un futuro prometedor a micafungina en el tratamiento de las IFI por hongos filamentosos en los pacientes críticamente enfermos.

### Hongos filamentosos y micafungina en pacientes inmunodeprimidos

La información existente acerca de micafungina frente a hongos filamentosos se puede estructurar en los datos procedentes de estudios sobre tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* (o incluso de otros mohos emergentes) en pacientes inmunodeprimidos e, indirectamente, de los resultados obtenidos en experiencias de profilaxis antifúngica con micafungina en los pacientes con riesgo alto de contraer una IFI. En la tabla 2 se muestra un resumen de todos estos estudios.

Sin embargo, aunque se referenciarán<sup>93,103</sup>, no incluiremos en la revisión los estudios sobre el uso de micafungina en el tratamiento empírico de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas, debido al escaso número de pacientes reunidos en cada uno de ellos (menos de 40), a la ausencia de descripción de las IFI basales implicadas y a que en ellos se hace uso de un marcador subrogado, como es el  $\beta$ -1,3-D-glucano, con finalidad diagnóstica de IFI y, posiblemente, de seguimiento en el control terapéutico, pero que levanta ciertas dudas en cuanto a un solapamiento entre estrategias, como podría ocurrir con la de tratamiento anticipado o temprano (*pre-emptive*).

#### *Aspergilosis*

El tratamiento de la AI con micafungina no se ha evaluado en ensayos aleatorizados y controlados. La mayoría de la información disponible procede de estudios abiertos no comparativos de micafungina en el tratamiento de la aspergilosis refractaria.

Inicialmente, la micafungina ya se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto, en fase II, de pacientes asiáticos con micosis invasoras<sup>49</sup>. En este estudio, 42 (75%) de los 56 pacientes evaluables tenían una aspergilosis pulmonar demostrada, a partir de semiología compatible, pruebas de imagen y evidencia micológica. Posteriormente, se clasificó a los pacientes según la forma de presentación clínica: aspergiloma pulmonar, aspergilosis pulmonar invasora (API), aspergilosis pulmonar necrotizante crónica y formas diseminadas. Los pacientes recibieron micafungina en dosis de 25-150 mg/día durante un período entre 13 y 56 días, y se determinó la tasa de respuesta

**Tabla 2**

Estudios clínicos en pacientes inmunodeprimidos con uso de micafungina en indicación de profilaxis antifúngica o de tratamiento de micosis por hongos filamentosos

Tipo de indicación	Referencia (año)	Tipo de estudio	Grupos y población de pacientes	N.º de casos	Agente comparador	Resultados (según objetivos de y tipos de respuesta)
Profilaxis antifúngica	Van Burik et al <sup>19</sup> (2004)	Aleatorizado, comparativo, doble ciego (Estados Unidos y Canadá)	Adultos y población pediátrica, alo y auto-TPH	882	Fluconazol	Eficacia (sin IFI a las 4 semanas): el 80 frente al 73%; IFI de brecha: el 26 frente al 20%
	Hashino et al <sup>24</sup> (2008)	Comparación con cohorte histórica (Japón)	Alo-TPH	44 (micafungina) 29 (comparador)	Fluconazol	Eficacia (sin IFI probada, probable, posible): el 88 frente al 65%
	Hiramatsu et al <sup>26</sup> (2008)	Aleatorizado, prospectivo, comparativo, multicéntrico (Japón)	Adultos, TPH	104	Fluconazol	Eficacia (sin IFI probada, probable o de sospecha a las 4 semanas): el 94 frente al 88%; IFI de brecha: el 2 frente al 2%; necesidad de tratamiento antifúngico empírico: el 4 frente al 12%
Tratamiento de la aspergilosis	Kohno et al <sup>49</sup> (2004)	Abierto, no comparativo, multicéntrico (Japón)	Aspergilosis pulmonar y/o formas diseminadas demostradas	56 (42 evaluados)	No	Tasa global de respuesta clínica: 57%
	Denning et al <sup>18</sup> (2006)	Abierto, no comparativo, multicéntrico, sólo o en combinación (Europa y Estados Unidos)	Aspergilosis invasora probable o probada, refractarios o intolerancia tratamiento inicial (pacientes adultos y población pediátrica con neoplasias oncohematológicas, TPH, EICH)	225 (fracaso 85%; intolerancia 2%; primario 13%)	No	Respuesta favorable (suma respuesta completa más respuesta parcial): 35,6%; primario y monoterapia: 50%; primario y combinación: 29%; rescate y monoterapia: 41%; rescate y combinación: 35%;
	Kontoyiannis et al <sup>51</sup> (2008)	Abierto, no comparativo, multicéntrico, sólo o en combinación (Estados Unidos)	Aspergilosis invasora, probable o probada, refractarios o intolerancia tratamiento inicial; TPH	98 (fracaso 85%)	No	Respuesta favorable (suma respuesta completa más respuesta parcial): 26%; primario: 22%; refractarios: 24%; intolerancia: 100%; monoterapia: 38%; combinación: 24%

EICH: enfermedad del injerto frente al huésped; IFI: infección fúngica invasora; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

clínica global por una panel independiente de revisores médicos expertos. La tasa global de respuesta clínica fue del 57% (24/42 pacientes): 60% (6/10) en aquéllos con API, 67% (6/9) en aspergilosis pulmonar necrotizante crónica, 55% (12/22) en aspergiloma pulmonar y un 0% (0/1) en el caso de la aspergilosis diseminada.

En otro estudio abierto, multicéntrico, no comparativo, en el que se empleó micafungina sola o en combinación con otros antifúngicos, se incluyó a 225 pacientes (adultos y pediátricos) con AI probable o probada que fueron refractarios o no toleraron el tratamiento de primera línea<sup>18</sup>. De estos 225 pacientes, 98 se había sometido a un TPH, 48 tenían enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y 83 recibieron quimioterapia para su neoplasia hematológica. Se añadió micafungina al régimen de antifúngicos en 192 pacientes (85%) en los que el tratamiento de inicio fracasó, a 4 (2%) por intolerancia a ésos y en 29 (13%) como tratamiento primario. La dosis de micafungina fue inicialmente de 75 mg/día (1,5 mg/kg/día en pacientes con  $\leq 40$  kg), y pudo aumentarse si los cultivos permanecían positivos, había progresión evidente de la enfermedad o no se observaba mejoría. Un panel de 3 expertos determinó la respuesta. La dosis media diaria en adultos fue de 111 mg/día y la duración media del tratamiento, de 54 días. Globalmente, se demostró una respuesta favorable (suma de los casos con respuesta completa más respuesta parcial) en 80 (35,6%) pacientes al final del tratamiento, según determinó el comité "ciego" de evaluación. De los tratados sólo con micafungina, hubo respuestas favorables en 6 (50%) de los 12 pacientes con tratamiento primario y en 9 (41%) de los 22 pacientes con tratamiento de rescate. Se obtuvieron resultados muy parecidos en cuanto a respuestas favorables en los tratados con regímenes de combinación, en 5 (29,4%) de los 17 pacientes y 60 (34,5%) de los 174 pacientes, según fuera tratamiento primario o de rescate, respectivamente. No obstante, sólo 34 (15%) de los 225 pacientes recibieron micafungina en monoterapia. Los autores concluyeron que micafungina podría ser una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar, pero que eran necesarios ensayos clínicos comparativos y series más amplias.

Más recientemente, se ha presentado una experiencia similar de carácter multicéntrico de tratamiento de la AI con micafungina en pacientes receptores de TPH<sup>51</sup>. Los autores participantes reunieron una serie de 98 casos, y consideraron una situación de refractariedad en 83 de ellos, a los cuales se trató con micafungina en monoterapia (sólo 8 pacientes) o en régimen de combinación (90 pacientes) con otros tratamientos antifúngicos aprobados frente a la AI. De los 90 pacientes tratados con la combinación de micafungina, 7 tenían una AI de novo y 83, una infección refractaria. De los 8 pacientes en monoterapia, en 4 fracasó el tratamiento antifúngico previo, 2 tuvieron intolerancia a éste y otros 2 recibieron primariamente micafungina. La mayoría de pacientes (81) tenía una API, 42 (43%) presentaban enfermedad del injerto frente al huésped (EICH) y 26 (27%) se encontraban en neutropenia (con recuento absoluto de neutrófilos  $< 500$  células/ $\mu$ l) al inicio del tratamiento. En 25 (26%) de los 98 pacientes se observó una respuesta favorable y un subgrupo adicional de 12 pacientes consiguió una estabilización de la enfermedad. En el análisis por subgrupos, se apreció respuesta en sólo 2 (22%) de los 9 de los tratamientos de novo, en 21 (24%) de los 87 casos refractarios y en 2 (100%) de los 2 pacientes con toxicidad o intolerancia. Al separar el análisis según el tipo de tratamiento, se obtuvo una respuesta en 22 (24%) de los 90 pacientes tratados con el régimen de combinación, y en 3 (38%) de los 8 tratados sólo con micafungina. No hubo diferencias significativas en cuanto a respuestas según el tipo de TPH, el estado de la EICH, el asentamiento de la AI o la especie de *Aspergillus*. Dado que además la micafungina fue bien tolerada, incluso a dosis altas, y no se detectó una toxicidad significativa, atendiendo a los resultados de este estudio, esta equinocandina podría constituir una opción razonable para el tratamiento de rescate de la AI.

#### Profilaxis antifúngica

En un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado en varias instituciones de Estados Unidos y Canadá, se comparó el uso de micafungina (a dosis de 50 mg/día o 1 mg/kg en pacientes con peso  $< 50$  kg)

frente a fluconazol (400 mg/día u 8 mg/kg en pacientes con peso < 50 kg) en 882 pacientes, adultos y niños, sometidos a un TPH autólogo o alogénico como profilaxis antifúngica en el período de neutropenia preinjerto<sup>93</sup>. El fármaco en estudio se continuó hasta un máximo de 42 días y se interrumpió cuando el recuento absoluto de neutrófilos superó las 500 células/ $\mu$ l. La profilaxis antifúngica se consideró eficaz si los pacientes permanecieron libres de IFI durante las 4 semanas después del tratamiento y no precisaron cambio a tratamiento con polienos por fiebre persistente. En conjunto, la eficacia de micafungina fue superior a la de fluconazol (el 80 frente al 73,5%;  $p = 0,03$ ). La tasa global de infecciones de brecha fue más alta en el grupo de profilaxis con fluconazol frente al de micafungina (el 26,5 frente al 20%;  $p = 0,03$ ). Estas IFI de brecha incluyeron 4 casos de candidemia y un caso probable de aspergilosis en el grupo de micafungina, así como 2 casos de candidemia junto a 7 de aspergilosis (3 probables, 4 probadas) en el grupo de fluconazol. Las IFI de brecha por *Candida* fueron similares en ambos grupos, pero micafungina pudo prevenir más casos de aspergilosis. Por tanto, la micafungina demostró una eficacia superior a la de fluconazol como profilaxis antifúngica en receptores de TPH, la cual se observó en todos los subgrupos, incluido el de pacientes con neutropenia persistente. Se requirieron menos ciclos de tratamiento antifúngico empírico en el grupo de micafungina (el 15,4 frente al 21,4%;  $p = 0,024$ ). Micafungina fue tan bien tolerada como fluconazol e incluso causó menos interrupciones de la profilaxis (el 4,2 frente al 7,2%). No obstante, la población de trasplantados incluida en este estudio fue realmente muy heterogénea en edad, tipos de acondicionamiento y modalidad del TPH y, por otro lado, parte de los resultados eran deducibles a priori debido al espectro antifúngico conocido y limitado de fluconazol, pese al empleo de dosis altas de éste y de dosis bajas de micafungina. Quizás, en otro momento, el estudio pudiera haberse diseñado para establecer la comparación de micafungina con otros agentes aceptados para profilaxis antifúngica con actividad frente a hongos filamentosos y, en particular, frente a *Aspergillus*, como itraconazol o posaconazol. Otra crítica relevante al estudio fue que muchos pacientes, en los que se determinó que habían experimentado fracaso terapéutico, recibieron tratamiento antifúngico empírico para una IFI sospechada, pero no confirmada. Por último, otra limitación importante del estudio es que la duración de la profilaxis fue demasiado breve para evaluar la eficacia en el período tardío posprendimiento en el alo-TPH, cuando esta población se encuentra con un riesgo incrementado para AI, debido al uso de corticoides, a la presencia de EICH o de infección por citomegalovirus.

Recientemente, un grupo japonés ha comunicado sus resultados en un estudio prospectivo que evaluó la utilidad de la micafungina como profilaxis antifúngica en pacientes receptores de TPH alogénico<sup>34</sup>. Sin embargo, la comparación se estableció con datos previos de una serie histórica de 29 pacientes trasplantados que habían recibido fluconazol como profilaxis. Por otro lado, la dosis administrada de micafungina en este estudio era de 100 mg/día. Se incluyó a 44 pacientes con alo-TPH en el estudio, con las enfermedades de base siguientes en el grupo de micafungina: leucemia aguda (16), linfoma no hodgkiniano (11), síndrome mielodisplásico (6) y otras (11). La media de duración de la profilaxis con micafungina o con fluconazol fue de 36 y 34 días, respectivamente. La media de días hasta el prendimiento del injerto fue similar en ambos grupos (15 días). Los porcentajes de acondicionamiento no mieloablatoivo y el uso de tacrolimus para profilaxis de la EICH fueron más altos en el grupo de micafungina, pero no hubo diferencias significativas en el número de casos de EICH grados II-IV que necesitaron corticoides. El éxito de la profilaxis, definido como la ausencia de IFI probada, probable o posible (en otros estudios no suele incluirse este último criterio) hasta el final del tratamiento profiláctico, se consiguió en 36 (87,8%) de los 41 pacientes finalmente evaluados en el grupo de micafungina, y en el 65,5% de los pacientes en el grupo de fluconazol ( $p = 0,038$ ). En el grupo de micafungina, ningún paciente mostró una IFI probada o

probable, mientras que éstas se observaron en 2 pacientes en el grupo de fluconazol (por *Candida* y *Aspergillus*, respectivamente). Sin embargo, 5 pacientes cumplieron criterios de IFI posible en el grupo de micafungina y 7, en el de fluconazol. En el grupo de micafungina, 4 pacientes requirieron una escalada de dosis debido a neutropenia febril. Sólo un paciente interrumpió la profilaxis con micafungina debido a una reacción alérgica cutánea. De nuevo, aunque éste no fue un estudio prospectivo aleatorizado, comparativo y ciego, los resultados indicaron que la micafungina es un fármaco prometedor en la profilaxis antifúngica de los pacientes con TPH alogénico, si bien convendría llegar a saber cuál es la dosis mínima eficaz y coste-efectiva, y establecer la seguridad y la eficacia del fármaco ante una duración más prolongada de la profilaxis.

En este sentido, otro grupo oncohematológico multicéntrico del oeste de Japón ha comunicado los resultados de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, en el que se evalúan la eficacia y la tolerancia de micafungina (150 mg/día) frente a la profilaxis antifúngica estándar con fluconazol (400 mg/día) en pacientes adultos receptores de TPH<sup>36</sup>. Se incluyó a 52 pacientes en cada grupo y se definió el éxito de la profilaxis como la ausencia de IFI probada, probable o sospechada (término este último un tanto ambiguo) hasta el final del período de administración, además de la no detección de IFI probada o probable hasta 4 semanas después de finalizar el período de profilaxis. Con estos criterios más exigentes, la eficacia global de micafungina fue comparable a la de fluconazol (el 94 frente al 88%;  $p = 0,295$ ). Se produjeron 2 IFI de brecha probadas, cada una de las cuales ocurrió en uno de los grupos de tratamiento (aspergilosis en el de fluconazol y trichosporonosis en el de micafungina), y ambos pacientes murieron a causa de la infección. No hubo diferencias significativas entre las sospechas no confirmadas de IFI. Necesitaron tratamiento antifúngico empírico 2 (4%) de los 50 pacientes en el grupo de micafungina frente a 6 (12%) de los 50 pacientes en el de fluconazol, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p = 0,14$ ), tal vez por el limitado tamaño muestral. El perfil de seguridad de micafungina fue similar al del fluconazol y no incrementó llamativamente los efectos adversos. Como hallazgo curioso, podemos resaltar el relativo y específico precio ecológico pagado por el uso de cada una de las profilaxis, al producirse la IFI de brecha por los hongos que precisamente no se comprenden en el espectro de actividad antifúngica de cada fármaco (como *Trichosporon* y otros basidiomicetos en el caso de las equinocandinas)<sup>2,57</sup>.

### Perspectivas de futuro en el tratamiento de las micosis por hongos filamentosos

Las equinocandinas son una nueva clase de antifúngicos con un nuevo modo de acción característico, al inhibir la síntesis del  $\beta$ -1,3-D-glucano, un componente esencial de la pared celular del hongo. Hasta el momento, sólo la caspofungina, primer representante de la familia, se ha establecido por sí misma como un agente antifúngico de valor en múltiples frentes terapéuticos<sup>8,48</sup> o, incluso, profilácticos frente a las IFI, como son: tratamiento de la candidemia y CI<sup>63</sup>, tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica<sup>97,98</sup>, tratamiento empírico de los episodios de neutropenia febril persistente<sup>100</sup>, tratamiento de rescate de la AI<sup>55</sup>, tratamiento combinado con voriconazol o polienos en pacientes trasplantados (TOS y TPH) u oncohematológicos<sup>55,87</sup>, y profilaxis de la IFI en pacientes oncohematológicos<sup>58</sup> o con trasplante hepático de riesgo alto<sup>28</sup>. Aunque tanto anidulafungina<sup>75</sup> como micafungina se han estudiado y aprobado para el tratamiento de la CI, es evidente que, por lo que se ha expuesto hasta ahora, su papel en la AI requiere de una evaluación en ensayos clínicos aún mucho mayor. No obstante, en un futuro inmediato, es deseable y se podrá asumir el posible uso de micafungina en varios de estos otros escenarios enumerados, siguiendo la estela por la que ya ha caminado caspofungina como representante aparecido cronológicamente en primer lugar. Ello será posible si, al conocimiento de un

perfil farmacológico más favorable de micafungina, respecto a caspofungina, podemos sumar los resultados de eficacia suficientes que se están generando en esas otras IFI causadas por hongos filamentosos.

Conociendo las líneas de investigación actuales en la familia de las equinocandinas, es muy probable que el papel futuro de micafungina pueda desarrollarse en múltiples facetas y establecerse en las áreas siguientes: a) el tratamiento primario (no sólo de rescate) en monoterapia o en combinación de las IFI por hongos filamentosos (especialmente de la AI pero también de algunas zigomicosis); b) el tratamiento de estas mismas IFI en población pediátrica; c) la investigación en inmunofarmacología, y d) determinadas cuestiones del llamado "efecto paradójico".

En el caso de las IFI por *Aspergillus*, el tratamiento de rescate se refiere generalmente al tratamiento de pacientes infectados que son refractarios o no toleran el tratamiento inicial administrado durante al menos 7 días. La mayoría de los estudios realizados son no comparativos o contienen grupos control no aleatorizados, y los criterios de inclusión y los métodos de evaluación de la respuesta son muy variables. En ocasiones, los resultados discordantes entre diferentes familias de fármacos han servido para enfatizar la importancia del diagnóstico temprano y de un tratamiento primario de la AI más eficaz. Pese a ello, se han estudiado varios antifúngicos en el tratamiento de la AI, los cuales han demostrado eficacia en el contexto del rescate<sup>22</sup>, como antes se ha comentado con la propia micafungina. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que puedan comparar nuevos agentes y estrategias de tratamiento para clarificar, como en el caso de micafungina, su papel no sólo en el tratamiento de rescate, sino también en el tratamiento inicial frente a la AI y en su empleo en regímenes de combinación. Los 2 estudios que han evaluado el uso de equinocandinas como tratamiento de primera línea en la AI<sup>18,55</sup> son interesantes y han demostrado tasas de respuesta similares para caspofungina y micafungina<sup>24</sup>.

También se ha estudiado la micafungina en población pediátrica (< 16 años) con AI probable o probada en un estudio no comparativo de 58 pacientes (54 de ellos con refractariedad al tratamiento inicial y 4 diagnósticos nuevos) con una edad media  $\pm$  desviación estándar de  $9 \pm 4$  años, tratados con una dosis inicial de 1,5 mg/kg/día. El 47% estaba sometido a quimioterapia y un 43% recibió un TPH alogénico. Salvo 2 pacientes, todos los demás recibieron micafungina en régimen de combinación, la mayoría (47) con anfotericina B liposomal. La tasa de respuesta global (completa más parcial) obtenida fue del 45% (26 de 58 pacientes)<sup>27</sup>. Según la especie de *Aspergillus*, hubo respuesta en 5 (24%) de los 21 infectados por *A. fumigatus* y en 11 (55%) de los 20 infectados por *Aspergillus flavus*. Como se aprecia, estas tasas de respuesta son similares a las ya presentadas antes en estudios con pacientes adultos o en series mixtas. Este estudio, junto a otros recientes en la bibliografía, hace de la micafungina una opción valiosa en el tratamiento de la AI en pacientes pediátricos. Aunque la experiencia sea limitada, ésta indica que el uso de caspofungina y de micafungina en población pediátrica<sup>41,74,83</sup> es segura; sin embargo, aún no se ha establecido la eficacia y la tolerancia de anidulafungina en esta misma población, incluidos neonatos<sup>3,6,73</sup>. Como con algunos otros fármacos antifúngicos, el perfil farmacocinético observado de micafungina en población pediátrica difiere del apreciado en estudios con adultos y, por ello, es esencial un conocimiento cuidadoso de las peculiares características del uso de micafungina en pediatría con el fin de mejorar los resultados.

El tratamiento antifúngico de combinación puede constituir una de las claves en el futuro inmediato del tratamiento de una IFI tan devastadora y de alta morbimortalidad como es la zigomicosis<sup>47,78,88</sup>. Aunque la actividad intrínseca in vitro de las equinocandinas en diferentes géneros y especies de zigomicetos es escasa o nula<sup>4,25,86</sup> (y se han registrado no sólo fracasos terapéuticos en casos clínicos con su uso en monoterapia, sino también producción de IFI de brecha<sup>9,32,80,82</sup> por estos mohos), en los últimos años, en estudios experimentales, se

ha detectado un posible papel de esta familia en el tratamiento combinado con otros antifúngicos frente a las zigomicosis<sup>33,42</sup>. La eficacia de la combinación entre equinocandinas y polienos en el tratamiento de la mucormicosis experimental podría ser un efecto de clase, como se ha apreciado primero en un modelo murino que destacaba la actividad sinérgica entre la caspofungina y la anfotericina B en complejo lipídico<sup>89</sup> y, posteriormente al determinar un incremento de actividad con la combinación entre anfotericina B liposomal con micafungina o anidulafungina en ratones con mucormicosis diseminada<sup>43</sup>. Aunque los animales de experimentación infectados por zigomicosis mostraron una mejoría modesta en su supervivencia con la combinación, ésta no consiguió una erradicación completa de los microorganismos en las vísceras. La extrapolación de este concepto, en cuanto a una estrategia de tratamiento combinado con equinocandinas de las zigomicosis a pacientes humanos, se ha realizado recientemente en una serie relativamente amplia<sup>76</sup>. En esta experiencia con 41 pacientes diagnosticados de mucormicosis órbito-rino-cerebral, recopilados durante 12 años, los tratados con la combinación de polienos y caspofungina tuvieron una tasa de respuesta (el 100 frente al 45%) y un tiempo de supervivencia superior a los que recibieron monoterapia con polienos. El beneficio del tratamiento de combinación aún fue más marcado en pacientes con afectación cerebral y, en el análisis multivariante, sólo la administración de tratamiento con esta combinación se asoció a una mejora en la evolución. Por todo ello, el tratamiento combinado de caspofungina más polienos representa una alternativa potencial y prometedora en el tratamiento de las zigomicosis y podría extenderse, invocando a un efecto de clase asumible a otras equinocandinas, como micafungina o anidulafungina. No obstante, serán necesarios estudios aleatorizados y prospectivos que consoliden estos hallazgos preliminares. Sin embargo, por la infrecuencia y la letalidad de este tipo de IFI y por la heterogeneidad de los pacientes afectados de zigomicosis, se requerirá un gran esfuerzo colaborador internacional para alcanzar el desarrollo de un ensayo definitivo con potencia suficiente<sup>99</sup> que pueda reforzar una indicación de uso clínico para una combinación de equinocandinas con otros antifúngicos, en la cual necesitará definirse además el papel tanto en tratamiento primario, como de rescate.

En cierta manera, la anterior reflexión realizada respecto a la posible función del tratamiento combinado con equinocandinas de IFI, causadas por hongos que son intrínsecamente resistentes a esta clase de antifúngicos, se sustenta gracias a la particular actividad inmunomoduladora de estos agentes. Además de los efectos inhibitorios y fungicidas in vitro, los antifúngicos interaccionan in vivo con las funciones inmunitarias del huésped implicadas en la defensa frente a los patógenos fúngicos. La naturaleza de estas interacciones es diversa y depende de la clase del fármaco, del estado inmunológico del huésped y del propio hongo. Por tanto, la inmunomodulación alcanzada mediante el mismo antifúngico puede tener un significado clínico. Si elucidamos la inmunofarmacología de cada familia de antifúngicos, podremos ayudar a diseñar regímenes terapéuticos más apropiados para cada escenario clínico específico relacionado con una disfunción inmunológica determinada<sup>7</sup>. En este sentido, las equinocandinas podrían realizar una acción de desenmascaramiento del  $\beta$ -1,3-D-glucano, tanto de levaduras como de mohos, capaz de aumentar la actividad letal de los neutrófilos y de los macrófagos<sup>53</sup>. Estas propiedades inmunoestimuladoras tal vez podrían explicar, mediante un efecto indirecto, la eficacia in vivo de estos antifúngicos en el tratamiento y la prevención de la aspergilosis, dado que los hongos filamentosos son inhibidos, pero no destruidos, por ellas mismas. El supuesto aumento de la respuesta inflamatoria por liberación de citocinas desde las células de defensa del huésped implicadas, con poder para incrementar la letalidad frente a los hongos, sería el resultado de la interrupción por parte de las equinocandinas de la red genética fúngica encargada de enmascarar el  $\beta$ -1,3-D-glucano frente al sistema inmunitario, un desenmascaramiento y un reconocimiento mayor que son un efecto inmunomodulador de clase<sup>39</sup>.

Para finalizar, creemos oportuno hacer una breve referencia, con un propósito de invitación para el clínico, al denominado "efecto paradójico" de las equinocandinas, es decir, la posible atenuación de la actividad antifúngica, que ocurre a elevadas concentraciones en esta clase de fármacos, pese a su excelente perfil de seguridad y a su eficacia clínica reconocida. En algunos estudios *in vitro* se ha mostrado este efecto paradójico con concentraciones altas, tanto en especies del género *Candida*, como de *Aspergillus*<sup>102</sup>. En otros experimentos se ha demostrado que este efecto, al menos en *Candida*, se encuentra relacionado con cada especie y es específico para cada equinocandina<sup>13,26</sup>, e incluso tal vez dependa de la cepa aislada y del medio de cultivo<sup>12</sup>. Ahora incluso se dispone de datos preliminares para hacer una translación similar del efecto paradójico de las equinocandinas a los hongos filamentosos. Recientemente, se ha comunicado una atenuación paradójica de la actividad antifúngica con el incremento de dosis para algunas equinocandinas en modelos experimentales de AI, y se ha observado un modesto incremento paradójico de la carga fúngica con caspofungina que no se apreció con micafungina<sup>54</sup>. En este modelo murino de neutropenia y AI, ambas equinocandinas exhibieron unas reducciones en la carga fúngica dependiente de la dosis, pero caspofungina mostró una curva de respuesta de la dosis más inclinada en su actividad farmacodinámica. Aunque no completamente dilucidados, los estudios indican como potenciales mecanismos subyacentes detrás de este efecto la participación de la proteincinasa C en la integridad de la pared celular y en las vías de la calcineurina, así como el incremento del contenido de quitina en la pared celular. Si bien algunos estudios *in vivo* con equinocandinas han detectado un incremento paradójico en los marcadores biológicos de enfermedad invasiva, los estudios clínicos son insuficientes. Tanto para micafungina, como para los otros miembros de su clase, las implicaciones clínicas de la atenuación paradójica de la actividad de las equinocandinas observada *in vitro* e *in vivo* permanecen desconocidas. Un conocimiento más completo de este especial efecto podría conducirnos a una explicación mejor fundamentada de las respuestas de los hongos al daño en la pared celular ejercido por las equinocandinas, y así poder mejorar las estrategias de tratamiento antifúngico, en las que no siempre la escalada de dosis conllevaría un aumento de la eficacia clínica, sino tal vez un efecto negativo. Algunos datos *in vivo* han demostrado que el incremento paradójico de los diferentes "marcadores de carga de enfermedad" observado con las equinocandinas en monoterapia no se producía con la adición de otro agente antifúngico, especialmente con nuevos triazoles<sup>71</sup>. En consecuencia, una estrategia de tratamiento combinado tendría quizás una mayor justificación, dado que la ausencia de efecto paradójico detectada en pacientes que reciben tratamiento para su AI podría deberse al uso más frecuente de las equinocandinas en combinación.

#### Declaración de conflicto de intereses de los autores

En el último año, Rafael Zaragoza Crespo ha recibido honorarios por conferencias organizadas por los laboratorios MSD y Pfizer. En el último año, Miguel Salavert Lletí ha dictado conferencias en foros subvencionados por las compañías Cephalon, MSD, Pfizer y Schering-Plough.

#### Bibliografía

- Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, Durocher A. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:427-429.
- Akagi T, Yamaguti K, Kawamura T, Nakamura T, Kubo K, Takemori H. Breakthrough trichosporonosis in patients with acute myeloid leukemia receiving micafungin. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1182-1183.
- Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs.* 2007;9:311-321.
- Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. *In vitro* susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2587-2590.
- Antachopoulos C, Meletiadis J, Sein T, Roilides E, Walsh TJ. Comparative *in vitro* pharmacodynamics of caspofungin, micafungin, and anidulafungin against germinated and nongerminated *Aspergillus* conidia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:321-328.
- Ashourl N, Singh J, Arrieta A. Micafungin in pediatrics: when one size does not fit all. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:463-469.
- Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. *Clin Infect Dis.* 2008;47:226-235.
- Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez JA, Tepler H, Taylor A, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer.* 2006;106:466-473.
- Blin N, Morineau N, Gaillard F, Morin O, Milpied N, Harousseau JL, Moreau P. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:2161-2163.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30:782-800.
- Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, Glupczynski Y, Installe EJ. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001;27:59-67.
- Canton E, Romero M, Peman J, Valentin A, Gobernado M. Actividad fungicida y efecto paradójico de la caspofungina sobre levaduras. Influencia del medio de cultivo y tiempo de incubación. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20:433-441.
- Chamilos G, Lewis RE, Albert N, Kontoyiannis DP. Paradoxical effect of Echinocandins across *Candida* species *in vitro*: evidence for echinocandin-specific and *Candida* species-related differences. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2257-2259.
- Choi JH, Brummer E, Stevens DA. Combined action of micafungin, a new echinocandin, and human phagocytes for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.* 2004;6:383-389.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, Chevrier S, Meunier C, Lebert C, Aupepe M, Caulet-Maugendre S, Fauchoux M, Lelong B, Leray E, Guiguen C, Gangneux JP. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:577-584.
- Cross SA, Scott LJ. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against *Candida* infections. *Drugs.* 2008;68:2225-2255.
- Dannaoui E, Lortholary O, Raoux D, Bougnoux ME, Galeazzi G, Lawrence C, Moisenet D, Poilane I, Hoinard D, Dromer F. Comparative *in vitro* activities of caspofungin and micafungin, determined using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, against yeast isolates obtained in France in 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:778-781.
- 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.
- Dennis CG, Greco WR, Brun Y, Youn R, Slocum HK, Bernacki RJ, Lewis R, Wiederhold N, Holland SM, Petraitiene R, Walsh TJ, Segal BH. Effect of amphotericin B and micafungin combination on survival, histopathology, and fungal burden in experimental aspergillosis in the p47phox<sup>-/-</sup> mouse model of chronic granulomatous disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:422-427.
- Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. *J Chemother.* 2003;15:71-75.
- Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Salmon I, Vincent JL. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med.* 2004;30:2080-2085.
- Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(Suppl 1):i41-i44.
- El Hamamsy I, Durrleman N, Stevens LM, Perrault LP, Carrier M. *Aspergillus* endocarditis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:359-364.
- Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:71-97.
- Espinel-Ingroff A. *In vitro* antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and 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.
- Fleischhacker M, Radecke C, Schulz B, Ruhnke M. Paradoxical growth effects of the echinocandins caspofungin and micafungin, but not of anidulafungin, on clinical isolates of *Candida albicans* and *C. dubliniensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:127-131.
- Flynn PM SNAEal. Treatment of invasive aspergillosis (ia) in pediatric patients (pts) with micafungin (mica) alone or in combination with other systemic antifungal agents 2006. Abstract M-891.
- Fortun J, Montejo M, Martín-Davila P, Munoz P, Cisneros JM, Aragón C, Blanes M, Ramos A, Gavalda J, San Juan R, Llinares P. Prospective, multicentre study of caspofungin for prophylaxis in high-risk liver transplantation. Munich: 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ICC; 2007. Abstract 1733-463.
- Fritz JM, Brielmaier BD, Dubberke ER. Micafungin for the prophylaxis and treatment of *Candida* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:153-162.
- Furugen M, Haranaga S, Touyama M, Shiroma R, Yara S, Shinzato T, Higa F, Tateyama M, Saitou A, Fujita J. Two cases of pulmonary aspergillosis successfully

- treated with combined micafungin and itraconazole therapy. *Kansenshogaku Zasshi*. 2005;79:951-956.
31. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, Leon C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Iruretagoyena JR, Barcenilla F. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care*. 2005;9:R191-R199.
  32. Girmenia C, Moleti ML, Micozzi A, Iori AP, Barberi W, Foa R, Martino P. Breakthrough *Candida krusei* fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5395-5396.
  33. Guembe M, Guinea J, Pelaez T, Torres-Narbona M, Bouza E. Synergistic effect of posaconazole and caspofungin against clinical zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3457-3458.
  34. Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T, Fujisawa F, Kahata K, Izumiyama 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.
  35. Heyn K, Tredup A, Salvenmoser S, Muller FM. Effect of voriconazole combined with micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5157-5159.
  36. Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M, Yano T, Asakura S, Sunami K, Tabayashi T, Miyata A, Matsuoaka KI, Shinagawa K, Ikeda K, Matsuo K, Tanimoto M. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008;88:588-595.
  37. Hiraoaka T, Kaji Y, Wakabayashi T, Nanbu PN, Okamoto F, Oshika T. Comparison of micafungin and fluconazole for experimental *Candida* keratitis in rabbits. *Cornea*. 2007;26:336-342.
  38. 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.
  39. Hohl TM, Feldmesser M, Perlin DS, Pamer EG. Caspofungin modulates inflammatory responses to *Aspergillus fumigatus* through stage-specific effects on fungal beta-glucan exposure. *J Infect Dis*. 2008;198:176-185.
  40. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, Cotton MP, Bacher J, Keirns JJ, Buell D, Heresi G, Benjamin DK, Jr., Groll AH, Drusano GL, Walsh TJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoenophthalmitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008;197:163-171.
  41. Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns JJ, Buell DN, Gumbo T, Drusano GL, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3714-3719.
  42. Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, Brown K, Spellberg B, Edwards JE Jr, Douglas CM. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:721-727.
  43. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE Jr, Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1556-1558.
  44. Ikeda F, Saika T, Sato Y, Suzuki M, Hasegawa M, Mikawa T, Kobayashi I, Tsuji A. Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol*. 2009;47:145-148.
  45. Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Tsuboi E, Homma S, Yoshimura K. Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*. 2007;45:273-278.
  46. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, Van der Poest Clement EH, Ossenkoppelle GJ, Thijs LG, Huijgens PC. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care Med*. 1996;22:1315-1322.
  47. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:435-440.
  48. Keating G, Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs*. 2003;63:2235-2263.
  49. Khasawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, Lai Z, Ager J, Soubani AO. Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. *J Crit Care*. 2006;21:322-327.
  50. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, Niki Y, Ikemoto H. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:372-379.
  51. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdiere M, Denning DW, Patterson TF, Facklam D, Kovanda L, Arnold L, Lau W, Buell D, Marr KA. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:89-93.
  52. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Ekmann-Berndt H, Cornely OA. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-1527.
  53. Lamaris GA, Lewis RE, Chamilos G, May GS, Safdar A, Walsh TJ, Raad II, Kontoyiannis DP. Caspofungin-mediated beta-glucan unmasking and enhancement of human polymorphonuclear neutrophil activity against *Aspergillus* and non-*Aspergillus* hyphae. *J Infect Dis*. 2008;198:186-192.
  54. Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Comparison of the dose-dependent activity and paradoxical effect of caspofungin and micafungin in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1140-1144.
  55. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer*. 2006;107:2888-2897.
  56. Maruyama T, Takagi T, Yuda H. Combination therapy of micafungin and itraconazole for a case of pulmonary aspergillosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2005;43:94-98.
  57. Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis*. 2006;42:753-757.
  58. 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.
  59. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2007;45:205-216.
  60. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeke E, Van WE. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:27-34.
  61. Meersseman W, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the ICU: an emerging disease. *Intensive Care Med*. 2007;33:1679-1681.
  62. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeke E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:621-625.
  63. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-2029.
  64. Okamoto M, Azuma T, Ishimaru H, Abe N, Komatsu M, Hatta K. Successful treatment of invasive sinus aspergillosis with micafungin and itraconazole. *Kansenshogaku Zasshi*. 2006;80:115-118.
  65. Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:344-346.
  66. Ota S, Tanaka J, Kahata K, Toubai T, Kondo K, Mori A, Toyoshima N, Musashi M, Asaka M, Imamura M. Successful micafungin (FK463) treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia in a phase II study. *Int J Hematol*. 2004;79:390-393.
  67. Ouchi H, Fujita M, Ikegami S, Inoshima I, Harada E, Nakanishi Y. Successful treatment of refractory chronic necrotizing pulmonary aspergillosis with micafungin. *J Infect Chemother*. 2007;13:258-262.
  68. Pai MP, Jones AL, Mullen CK. Micafungin activity against *Candida* bloodstream isolates: effect of growth medium and susceptibility testing method. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58:129-132.
  69. 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.
  70. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1060-1076.
  71. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, Kelaher AM, Lyman CA, Casler HE, Sein T, Groll AH, Bacher J, Avila NA, Walsh TJ. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis*. 2003;187:1834-1843.
  72. 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.
  73. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1083-1088.
  74. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van d V, Chotpitayasunondh T, Konja J, Ekmann-Berndt H, Koblinger S, Groll AH, Arrieta A. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: sub-study of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:820-826.
  75. Reboli A, Rotstein C, Pappas P, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin vs. fluconazole for treatment of candidemia and invasive candidiasis. Washington: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005. Abstract 1040.
  76. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J Jr, Filler SG, Goldberg R, Spellberg B. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:364-371.
  77. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1473-1475.
  78. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(Suppl 1):i35-i40.



79. Ruiz-Cendoya M, Rodriguez MM, Marine M, Pastor FJ, Guarro J. In vitro interactions of itraconazole and micafungin against clinically important filamentous fungi. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:418-420.
80. Safdar A, O'Brien S, Kouri IF. Efficacy and feasibility of aerosolized amphotericin B lipid complex therapy in caspofungin breakthrough pulmonary zygomycosis. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:467-468.
81. Saijo T, Izumikawa K, Takazono T, Kosai K, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Fukushima K, Kohno S. A case of *Legionella pneumophila* pneumonia followed by invasive aspergillosis. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:379-381.
82. Salavert M, Jarque I. Effect of new antifungals on the etiology of invasive fungal infections: emergence, resistance and breakthrough infection. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19:11-13.
83. 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.
84. Serena C, Fernandez-Torres B, Pastor FJ, Trilles L, Lazera MS, Noland N, Guarro J. In vitro interactions of micafungin with other antifungal drugs against clinical isolates of four species of *Cryptococcus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2994-2996.
85. Serena C, Marine M, Pastor FJ, Noland N, Guarro J. In vitro interaction of micafungin with conventional and new antifungals against clinical isolates of *Trichosporon*, *Sporobolomyces* and *Rhodotorula*. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:1020-1023.
86. Singh J, Rimek D, Kappe R. In vitro susceptibility of 15 strains of zygomycetes to nine antifungal agents as determined by the NCCLS M38-A microdilution method. *Mycoses*. 2005;48:246-250.
87. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81:320-326.
88. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:556-569.
89. Spellberg B, Fu Y, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:830-832.
90. Takeda K, Morioka D, Matsuo K, Endo I, Sekido H, Moroboshi T, Togo S, Shimada H. A case of successful resection after long-term medical treatment of invasive pulmonary aspergillosis following living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:3505-3508.
91. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:57-62.
92. Toubai T, Tanaka J, Ota S, Shigematsu A, Shono Y, Ibata M, Hashino S, Kondo T, Kakinoki Y, Masauzi N, Kasai M, Iwasaki H, Kurosawa M, Asaka M, Imamura M. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med*. 2007;46:3-9.
93. 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. 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.
94. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg*. 2004;59:251-257.
95. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect*. 2004;56:269-276.
96. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, Vogelaers D. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10:R31.
97. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1529-1535.
98. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med*. 2002;113:294-299.
99. Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Editorial commentary: what is the role of combination therapy in management of zygomycosis? *Clin Infect Dis*. 2008;47:372-374.
100. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, DePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391-1402.
101. Watabe E, Nakai T, Matsumoto S, Ikeda F, Hatano K. Killing activity of micafungin against *Aspergillus fumigatus* hyphae assessed by specific fluorescent staining for cell viability. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1995-1998.
102. Wiederhold NP, Lewis JS. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1155-1166.
103. Yanada M, Kiyoi H, Murata M, Suzuki M, Iwai M, Yokozawa T, Baba H, Emi N, Naoe T. Micafungin, a novel antifungal agent, as empirical therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Intern Med*. 2006;45:259-264.