

Potencial de anidulafungina en la terapia combinada

Ignacio Gadea^a y José Mensa^b

^aDepartamento de Microbiología. Fundación Jiménez Díaz-UTE. Madrid. España.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El tratamiento antifúngico combinado, simultáneo o secuencial, se ha considerado, con frecuencia, como una alternativa adecuada para mejorar los resultados que se obtienen con la monoterapia. Las equinocandinas, grupo de fármacos al que pertenece la anidulafungina, poseen un mecanismo de acción diferente del de los demás fármacos antifúngicos, lo que aventura cuando menos buenas posibilidades de sinergia con otros grupos. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de las diferentes combinaciones procede de modelos de infección en animales, datos *in vitro* y comunicación de casos clínicos, mientras son muy escasos los datos procedentes de ensayos clínicos controlados. Los datos disponibles no permiten afirmar que el tratamiento combinado tenga una eficacia significativamente superior a la de la monoterapia; sin embargo, puede ser adecuado para el tratamiento de micosis invasoras graves asociadas a una elevada tasa de mortalidad, tales como las formas de aspergilosis que cursan con afección del sistema nervioso central o afección pulmonar extensa, cavitada o con insuficiencia respiratoria, y las infecciones causadas por hongos multirresistentes.

Palabras clave: Anidulafungina. Tratamiento combinado. Equinocandina.

Potential of anidulafungin in combined therapy

Combined, simultaneous or sequential antifungal therapy has often been considered an appropriate option to improve the results obtained with monotherapy. Anidulafungin belongs to the echinocandin family, which has a different mechanism of action from the remaining antifungal agents, a characteristic that heralds a good chance of synergy with other groups. However, most of the data available on the efficacy of different combinations comes from animal models of infection, «*in vitro*» data and case reports, while data from controlled clinical trials are scarce. The available data are insufficient to allow us to conclude that the efficacy of combined therapy is significantly superior to that of monotherapy. However,

the efficacy of combined therapy may be adequate for the treatment of severe invasive mycoses associated with high mortality rates, such as forms of aspergilosis that provoke central nervous system involvement, extensive pulmonary involvement, cavitated areas, or respiratory failure and infections caused by multiresistant fungi.

Key words: Anidulafungin. Combined therapy. Echinocandin.

Tratamiento antifúngico y terapia combinada

A pesar de los recientes progresos en el manejo de la infección fúngica invasora (IFI), la incidencia de IFI sigue aumentando y las tasas de respuesta a los tratamientos de primera elección siguen siendo insatisfactorias. En una de las grandes series publicadas que utilizan los tratamientos de primera elección, sólo el 53% de los pacientes con aspergilosis invasora tratadas con voriconazol consiguió algún tipo de respuesta¹. Además, las tasas de mortalidad ligada a la IFI permanecen inaceptablemente altas: alrededor del 30% en la aspergilosis invasora, el 44% en la candidiasis invasora, hasta el 80% en las zigomicosis y prácticamente en el 100% de los casos de fusariosis si no se recupera la neutropenia¹⁻⁴. Estos resultados descorazonadores han alentado la búsqueda de alternativas de tratamiento, basadas en el aumento de las dosis y el uso de combinaciones de fármacos.

En este momento no se duda de la utilidad de la combinación de anfotericina B y 5-fluorocitosina para el tratamiento de la criptococosis meníngea de los pacientes con sida⁵. Salvo en este caso, y alguna propuesta en el mismo sentido para la candidiasis grave⁶, la terapia antifúngica combinada no se ha recomendado, fundamentalmente por el temor al antagonismo entre la anfotericina B y los azoles. Con el desarrollo de las equinocandinas, una nueva clase de antifúngicos, las posibilidades de combinaciones son mayores y más prometedoras. Sin embargo, la mayoría de los posibles beneficios de la terapia combinada proceden de estudios *in vitro* y en modelos de infección fúngica en animales, pero no se dispone de datos de eficacia y seguridad derivados de ensayos clínicos controlados.

Beneficios/perjuicios potenciales de las combinaciones de antifúngicos

La utilización empírica de combinaciones de antifúngicos se fundamenta en criterios farmacológicos, toxicológicos

Correspondencia:

Dr. Ignacio Gadea Gironés.

Departamento de Microbiología. Fundación Jiménez-Díaz-UTE.

Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.

Correo electrónico: igadea@tjd.es

cos y de coste de los fármacos considerados de forma individual, resumidos en la tabla 1. En general, mediante el tratamiento antifúngico combinado se pretende obtener un efecto sinérgico, resultante de una o varias de las siguientes interacciones: *a)* actuación secuencial en una misma cadena biosintética vital para la célula fúngica, como ocurre en el caso de los azoles y la terbinafina; *b)* mejora de la penetración de una molécula en la célula fúngica gracias a la acción de otro fármaco que actúa en la membrana, como la anfotericina B; *c)* alteración de las bombas expulsoras de fármacos por el efecto de otros que, como la anfotericina B, actúan sobre la membrana fúngica; *d)* bloqueo simultáneo de varias dianas; *e)* reducción de las dosis y con ello de la toxicidad de un fármaco; *f)* aceleración de la respuesta y acortamiento de la duración del tratamiento; *g)* aumento del espectro antifúngico, y *h)* reducción de la tasa de desarrollo de resistencias^{7,8}.

Por otra parte, las combinaciones de fármacos pueden aumentar la toxicidad del tratamiento, incrementan el coste y pueden tener un efecto competitivo, especialmente cuando actúan sobre la misma diana.

Estos mismos conceptos generales pueden aplicarse a un fármaco como la anidulafungina que, por su mecanismo de acción sobre la síntesis del 1-3 D-glucano de la pared fúngica, permitiría aventurar un efecto sinérgico con antifúngicos que poseen otra diana de actuación y que no es probable que presenten alguno de los posibles efectos indeseables potenciales de la terapia combinada.

La presente revisión analiza las posibilidades terapéuticas de la anidulafungina, extraídas de los datos conocidos de los estudios *in vitro*, de los estudios en modelos animales y de los datos clínicos comunicados, con combinaciones de equinocandinas y otros fármacos.

Datos obtenidos de estudios *in vitro*

Se han realizado numerosos estudios *in vitro* para determinar las posibles interacciones entre los fármacos antifúngicos. Los resultados no siempre han sido homogéneos, probablemente debido a los diferentes métodos utilizados para la evaluación de estas combinaciones, y a

que los resultados *in vitro* con antifúngicos están enormemente influidos por las condiciones en las que éstos se realizan⁹. También las definiciones utilizadas pueden ser confusas. Sinergia es una interacción positiva en la que la combinación de antifúngicos ejerce una actividad superior a la que correspondería a la suma de las actividades por separado. Por otra parte, antagonismo es el efecto contrario, una interacción negativa, en la que la combinación de antifúngicos ejerce una actividad inferior a la que se obtendría con los antifúngicos utilizados por separado. Mucha más confusión hay con respecto a la ausencia de interacción, y en la literatura se nombra como efecto aditivo, efecto subaditivo, indiferencia o autonomía⁹. Los resultados obtenidos con diferentes combinaciones que incluyeron equinocandinas se resumen a continuación.

Combinaciones contra levaduras

Las combinaciones de equinocandinas, con anfotericina B y con azoles, contra levaduras del género *Candida*, en general, se han mostrado indiferentes o sinérgicas; salvo la combinación de anidulafungina con ketoconazol, que se mostró antagonista con los cuatro aislamientos clínicos de *Candida tropicalis* que se incluyeron en un estudio¹⁰. La sinergia con azoles se ha demostrado incluso con cepas resistentes a fluconazol¹⁰⁻¹⁶. Tampoco se encontró antagonismo en la combinación de micafungina con anfotericina B o fluconazol contra *Cryptococcus* y *Trichosporon*^{17,18}, mientras que la combinación de caspofungina con anfotericina B o fluconazol resultó sinérgica o indiferente, pero no antagónica, contra *Cryptococcus* spp.¹⁴.

Combinaciones frente *Aspergillus*

Muchos estudios han explorado los posibles efectos de las combinaciones de varios antifúngicos. Mukherjee et al¹⁴ revisaron en profundidad estos estudios y concluyeron que, en todos salvo uno, las combinaciones de caspofungina con anfotericina B o con voriconazol no eran antagónicas. La ausencia de antagonismo entre caspofungina y anidulafungina combinadas con anfotericina B o triazoles era asimismo cierta para especies de *Aspergillus* diferentes de *A. fumigatus*, obteniéndose efecto sinérgico en algunos aislamientos¹⁹⁻²². El efecto sinérgico entre voriconazol y caspofungina se obtuvo incluso con cepas resistentes a itraconazol²³. También se han observado resultados sinérgicos con combinaciones de equinocandinas y sulfametoxazol²⁴.

Utilizando el modelo matemático descrito por White et al²⁵ para la investigación de las interacciones medicamentosas, Meletiadi et al²⁶ estudiaron las interacciones entre anfotericina B, voriconazol y caspofungina. Con respecto a la triple asociación, se obtuvo sinergia con dosis bajas de anfotericina B y voriconazol e intermedias de caspofungina, y antagonismo con dosis altas de anfotericina y voriconazol. Cuando se analizaron las combinaciones dobles, anfotericina B y caspofungina resultaron sinérgicas para las tres especies de *Aspergillus* estudiadas (*A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*) cuando la dosis de anfotericina B prevalecía sobre la de caspofungina, mientras que la combinación de voriconazol con caspofungina resultó sinérgica con dosis bajas de caspofungina y antagónica con dosis altas de caspofungina. Con el mismo método se evaluaron las interacciones entre anfotericina, micafungina y nikkomicina, un fármaco que inhibe la síntesis de quitina y que

TABLA 1. Ventajas e inconvenientes potenciales de las combinaciones de antifúngicos

Ventajas	Inconvenientes
Mayor efectividad en la eliminación del hongo (sinergia)	Posible reducción de la actividad antifúngica (antagonismo)
Mayor espectro antifúngico	Aumento de la toxicidad
Menor riesgo de desarrollo de resistencias	Aumento de las interacciones
Posibilidad de actuar sobre poblaciones de hongos en distintas localizaciones anatómicas o con distinta actividad metabólica (biopelículas)	Aumento de los costes
Posibilidad de compensar defectos de farmacocinética (variabilidad interindividual de los azoles, demora en alcanzar el estado de equilibrio)	

está todavía en fase de investigación, y se demostraron prometedoras sinergias entre la equinocandina y el inhibidor de la síntesis de quitina²⁷.

Otros hongos filamentosos

De forma similar a lo que ocurre con los mohos del género *Aspergillus*, no se ha descrito antagonismo entre caspofungina y anfotericina B contra *Fusarium* spp.¹⁹.

Scedosporium spp. muestran escasa sensibilidad a anfotericina B y *Scedosporium prolificans* se comporta como resistente a los antifúngicos disponibles, incluidos los azoles. En un estudio que incluía 36 aislamientos de *Scedosporium* spp., la combinación de anfotericina B con micafungina resultó sinérgica para la mayoría de cepas de *S. prolificans* y para el 31,6% de las cepas de *S. apiospermum*, pero no fue antagonista para ninguna de las cepas²⁸. En otro estudio que evaluó 35 combinaciones dobles de antifúngicos frente a 12 aislamientos clínicos de *S. apiospermum* y otros 12 de *S. prolificans*, se comprobó la ausencia de antagonismo con cualquiera de las combinaciones estudiadas. Contra *S. apiospermum*, las combinaciones que evidenciaron una sinergia más notoria fueron las de azoles con equinocandinas, particularmente la combinación de itraconazol con caspofungina que se mostró sinérgica con las 12 cepas estudiadas; otras combinaciones de azol con equinocandina fueron sinérgicas para la mayoría de las cepas estudiadas. Contra *S. prolificans*, la mayoría de las combinaciones no tuvieron interacción alguna; la combinación con sinergia más evidente fue la de ravuconazol con caspofungina, que fue sinérgica para 5 de las 12 cepas estudiadas, cuando se consideraron las CME como puntos de corte²⁹.

En un estudio realizado con 25 cepas de *Scopulariopsis brevicaulis*, un patógeno multirresistente emergente, tampoco se encontró antagonismo con ninguna combinación que incluyera equinocandinas, en este caso caspofungina. La combinación de anfotericina B con caspofungina fue sinérgica para 15 de las 25 cepas estudiadas (60%). La combinación con posaconazol resultó sinérgica en 12 de las 25 (48%) y la combinación con voriconazol, en el 20% de las cepas³⁰.

Modelos de infección fúngica en animales

En contraste con los estudios in vitro, los estudios en modelos animales son más útiles a la hora de predecir la utilidad clínica de las diferentes combinaciones de antifúngicos.

Las combinaciones de caspofungina con voriconazol y caspofungina con anfotericina B se ensayaron en un modelo de aspergilosis en cobayas inmunodeprimidos con esteroides y ciclofosfamida. Los animales tratados con la combinación de voriconazol más caspofungina o con voriconazol solo no registraron mortalidad, y los que fueron tratados con la combinación registraron recuentos de colonias significativamente inferiores³¹. La combinación de ravuconazol con micafungina también resultó sinérgica en un modelo de aspergilosis en conejos neutropénicos³². En la misma línea, la combinación de anfotericina B desoxicolato (AMBC) con micafungina obtuvo mejores resultados que ambos fármacos por separado en modelo murino, mientras que en otros estudios en modelos experimentales

la combinación anfotericina B liposomal (AMBL) con micafungina se mostró indiferente³³.

Estudios clínicos

Hay pocos datos sobre la eficacia de las combinaciones de equinocandinas con otros antifúngicos que se hayan obtenido en ensayos clínicos controlados; en general son estudios con un número reducido de pacientes, de los que se pueden extraer pocas conclusiones. Sí existen, en cambio, datos de seguridad. Por ejemplo, se estudió la combinación de anfotericina B complejo lipídico con caspofungina en un ensayo multicéntrico en fase I, en el que no se observó mayor toxicidad de la combinación respecto a la de cada fármaco por separado. El tratamiento combinado fue seguro y bien tolerado⁸.

Candidiasis

Hay muy pocos datos sobre la efectividad en candidosis diseminada de las combinaciones con equinocandinas. Un estudio investiga la utilidad de micafungina, combinada con otro antifúngico, en 29 enfermos con candidiasis resistentes y micafungina sola en otras 25 candidiasis resistentes: el tratamiento combinado tuvo éxito en el 79,3% de los enfermos, frente al 76% de la micafungina sola³⁴. En general, la monoterapia en la candidiasis es eficaz y por ello no es frecuente el uso de combinaciones con equinocandinas para esta indicación³⁵.

Aspergilosis

Se han publicado varios estudios retrospectivos no aleatorizados en los que se ha comparado la eficacia obtenida con la monoterapia frente a las diferentes asociaciones de antifúngicos, con las limitaciones que este tipo de estudios suele tener. En los estudios no controlados, las combinaciones de antifúngicos que contienen equinocandinas son bien toleradas y aparecen como buenas alternativas para el tratamiento de rescate de la aspergilosis³⁶⁻³⁹. Por ejemplo, en el estudio de Allif et al⁴⁰, se obtuvo un 75% de respuestas favorables con la combinación de AMBC y caspofungina en pacientes en los que había fracasado la monoterapia con AMBC. Esta tasa de respuesta es superior a la obtenida con los tratamientos de rescate con monoterapia. En otro estudio en el que se incluyeron 53 casos con aspergilosis documentada y con fracaso o intolerancia al tratamiento, 29 pacientes (55%) tuvieron una respuesta favorable, evaluada a la finalización del tratamiento, con la combinación de caspofungina y AMBL o caspofungina y un triazol⁴¹.

En un estudio retrospectivo se identificó a 40 pacientes con trasplante de órgano sólido que habían recibido tratamiento con la asociación de voriconazol y caspofungina y se los comparó con otro grupo de 47 pacientes tratados con formulaciones lipídicas de anfotericina B, observados durante los 3 años previos a la comercialización de los nuevos antifúngicos. La supervivencia a los 3 meses fue del 67,5% en el grupo tratado con la combinación, frente al 51% en los tratados con anfotericina B ($p = 0,11$). Sin embargo, el tratamiento con la asociación resultó significativamente más favorable ($p < 0,05$) en los pacientes con insuficiencia renal y en los casos de infección por *A. fumigatus*⁴².

En una publicación sobre la experiencia con el tratamiento de la aspergilosis invasora con la asociación de caspofungina y anfotericina B liposomal, los autores recogieron 48 casos, de los que 23 se clasificaron como infecciones probadas o probables. En 31 casos, caspofungina se añadió por progresión de la enfermedad bajo tratamiento con anfotericina B liposomal y en los 17 restantes la asociación se empleó desde el inicio del tratamiento. Se obtuvo una respuesta favorable en el 35% de los pacientes tratados por progresión de la enfermedad bajo tratamiento con anfotericina B liposomal. En cambio, la respuesta fue asimismo favorable en el 53% de casos cuando el tratamiento se inició con la asociación. Sin embargo, la diferencia no resultó significativa. Un resultado a destacar de este estudio es el hecho de que la asociación obtuvo una respuesta favorable en el 38% en los pacientes que persistieron neutropénicos⁴³.

Más interesantes son los resultados obtenidos en un estudio piloto aleatorizado realizado con 30 pacientes (15 por brazo) en el que se comparó el empleo de una dosis altas de AMBL (10 mg/kg/día) con la combinación de AMBL a dosis habituales (3 mg/kg/día) con caspofungina. Al final del tratamiento, el brazo con tratamiento combinado tuvo una respuesta significativamente mejor (10 de 15 pacientes tuvieron respuesta total o parcial) que el de AMBL a dosis altas (4 de 15 pacientes tuvieron respuesta favorable; $p = 0,028$)⁴⁴. Además, diferentes publicaciones de casos clínicos aislados sustentan la eficacia de la combinación de caspofungina con voriconazol⁴⁵, de caspofungina con AMBL o incluso de la triple combinación⁴⁶.

Otras micosis

Los datos sobre la efectividad clínica de combinaciones con equinocandinas en otras micosis son aún más escasos; generalmente se trata de casos anecdóticos en los que se describe el éxito o el fracaso de un tratamiento. Por ejemplo, éxito en el tratamiento de un caso de fusariosis diseminada en un niño con leucemia linfoblástica con la combinación de caspofungina y anfotericina B liposomal⁴⁷; fracaso en un caso de mucormicosis y en otro de infección por *Scedosporium*⁴⁸; resolución de una osteomielitis causada por *Scedosporium prolificans* en un niño inmunocompetente⁴⁹; resolución de una infección cutánea causada por *Paecilomyces lilacinus*⁵⁰, y mejoría de una feomicosis cerebral⁵¹.

Conclusiones

Con los datos de que disponemos, procedentes en su mayor parte de estudios in vitro, modelos de infección en animales y casos clínicos, es difícil evaluar la utilidad clínica de las diferentes combinaciones antifúngicas que contienen anidulafungina. Tanto los resultados in vitro como los modelos animales de infección fúngica y los escasos datos de la utilización de combinaciones que incluyen equinocandinas indican que éstas son eficaces en el tratamiento de la aspergilosis invasora grave, que pueden ser útiles en micosis multirresistentes, como la fusariosis, las infecciones por *Scedosporium* spp. o por *Scopulariopsis* spp. y probablemente también en las zigomicosis; mientras que no parece que aporten valor añadido a la monoterapia de la candidiasis³⁵. En cualquier caso, sería muy interesante

que dispusiéramos de datos procedentes de ensayos clínicos comparativos que nos permitieran situar los beneficios reales y la seguridad de cada combinación de antifúngicos. Los ensayos clínicos controlados también serían necesarios para conocer qué equinocandina es la más adecuada para cada combinación, si es que hay diferencia entre ellas. Sin embargo, no es previsible que puedan llevarse a cabo ensayos clínicos controlados adecuados para el estudio de la utilidad del tratamiento combinado con anidulafungina, o con otras equinocandinas, dada la escasa frecuencia de la mayoría de infecciones fúngicas distintas de *Aspergillus*.

En este contexto, no hay datos que aconsejen la utilización de combinaciones de antifúngicos como tratamiento de primera línea salvo en casos en los que la experiencia clínica indica que la probabilidad de mala evolución es muy elevada (infecciones diseminadas, afeción del SNC, neumonía multilobular, micosis en pacientes con enfermedad injerto contra huésped grave, infecciones mixtas o infecciones causadas por hongos multirresistentes en pacientes neutropénicos o en los que no pueda reducirse el tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores). En estos casos puede considerarse el empleo de una combinación de entrada o ante el fracaso de la pauta de elección. Entre las posibles combinaciones se incluyen la de una candina, como anidulafungina, con AMBL, de anidulafungina con un triazol, o incluso la triple combinación AMBL con anidulafungina y un triazol.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almelá M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-35.
- Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:236-301.
- Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
- Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997;337:15-21.
- Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, De Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25:43-59.
- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Toward more effective antifungal therapy: the prospects of combination therapy. *Br J Haematol*. 2004;126:165-75.
- Fohrer C, Fornecker L, Nivoix Y, Cornila C, Marinescu C, Herbrecht R. Antifungal combination treatment: a future perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27 Suppl 1:25-30.
- Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy — what value are they? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:854-69.
- Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG, Goldstein BP. In vitro interactions of anidulafungin with azole antifungals, amphotericin B and 5-fluorocytosine against *Candida* species. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:174-7.
- Roling EE, Klepser ME, Wasson A, Lewis RE, Ernst EJ, Pfaller MA. Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43:13-7.

12. Hossain MA, Reyes GH, Long LA, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:1427-9.
13. Oliveira ER, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, Redding SW. In vitro interaction of posaconazole and caspofungin against clinical isolates of *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3544-5.
14. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, Ghannoum MA. Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:163-94.
15. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:693-715.
16. Marine M, Serena C, Pastor J, Quindos G, Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activity of micafungin combined with itraconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:463-5.
17. Serena C, Fernandez-Torres B, Pastor FJ, Trilles L, Lazera Mdos S, Noland N, et al. In vitro interactions of micafungin with other antifungal drugs against clinical isolates of four species of *Cryptococcus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2994-6.
18. 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;55:1020-3.
19. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:245-7.
20. Shalit I, Shadkchan Y, Samra Z, Osherov N. In vitro synergy of caspofungin and itraconazole against *Aspergillus* spp.: MIC versus minimal effective concentration end points. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1416-8.
21. Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3039-41.
22. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3572-4.
23. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Buitrago MJ, et al. Combined activity in vitro of caspofungin, amphotericin B, and azole agents against itraconazole-resistant clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1232-5.
24. Yekutieli A, Shalit I, Shadkchan Y, Osherov N. In vitro activity of caspofungin combined with sulfamethoxazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3279-83.
25. White DB, Slocum HK, Brun Y, Wrzosek C, Greco WR. A new nonlinear mixture response surface paradigm for the study of synergism: a three drug example. *Curr Drug Metab.* 2003;4:399-409.
26. Meletiadiis J, Stergiopoulou T, O'Shaughnessy EM, Peter J, Walsh TJ. Concentration-dependent synergy and antagonism within a triple antifungal drug combination against *Aspergillus* species: analysis by a new response surface model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2053-64.
27. Brun YF, Dennis CG, Greco WR, Bernacki RJ, Pera PJ, Bushey JJ, et al. Modeling the combination of amphotericin B, micafungin, and nikkomycin Z against *Aspergillus fumigatus* in vitro using a novel response surface paradigm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1804-12.
28. Yustes C, Guarro J. In vitro synergistic interaction between amphotericin B and micafungin against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3498-500.
29. Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Bernal-Martinez L, Gomez-Lopez A, Buitrago MJ, et al. In Vitro Activities of 35 Double Combinations of Antifungal Agents against *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1136-9.
30. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Buitrago MJ, Mellado E, Garcia-Effron G, Rodriguez-Tudela JL. In vitro activities of 10 combinations of antifungal agents against the multiresistant pathogen *Scopulariopsis brevicaulis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2248-50.
31. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2564-8.
32. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, Kelaher AM, Lyman CA, Casler HE, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis.* 2003;187:1834-43.
33. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 3:S188-224.
34. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:654-61.
35. Baddley JW, Pappas PG. Combination antifungal therapy for the treatment of invasive yeast and mold infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9:448-56.
36. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:797-802.
37. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect.* 2006;53:337-49.
38. Metcalf SC, Dockrell DH. Improved outcomes associated with advances in therapy for invasive fungal infections in immunocompromised hosts. *J Infect.* 2007;55:287-99.
39. Singh N, Pursell KJ. Combination therapeutic approaches for the management of invasive aspergillosis in organ transplant recipients. *Mycoses.* 2008;51:99-108.
40. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer.* 2003;97:1025-32.
41. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer.* 2006;107:2888-97.
42. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation.* 2006;81:320-6.
43. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer.* 2003;98:292-9.
44. Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer.* 2007;110:2740-6.
45. Damaj G, Ivanov V, Le Brigand B, D'Incan E, Doglio MF, Bilger K, et al. Rapid improvement of disseminated aspergillosis with caspofungin/voriconazole combination in an adult leukemic patient. *Ann Hematol.* 2004;83:390-3.
46. Tascini C, Tagliaferri E, Iapoco R, Leonildi A, Menichetti F. Caspofungin in combination with itraconazole and amphotericin B for the treatment of invasive Aspergillosis in humans, with a method to test ex vivo synergism. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:901-2.
47. Vagace JM, Sanz-Rodriguez C, Casado MS, Alonso N, Garcia-Dominguez M, De la Llana FG, et al. Resolution of disseminated fusariosis in a child with acute leukemia treated with combined antifungal therapy: a case report. *BMC Infect Dis.* 2007;7:40.
48. Nivoix Y, Zamfir A, Lutun P, Kara F, Remy V, Lioure B, et al. Combination of caspofungin and an azole or an amphotericin B formulation in invasive fungal infections. *J Infect.* 2006;52:67-74.
49. Steinbach WJ, Schell WA, Miller JL, Perfect JR. *Scedosporium prolificans* osteomyelitis in an immunocompetent child treated with voriconazole and caspofungin, as well as locally applied polyhexamethylene biguanide. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3981-5.
50. Safdar A. Progressive cutaneous hyalohyphomycosis due to *Paecilomyces lilacinus*: rapid response to treatment with caspofungin and itraconazole. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1415-7.
51. Trinh JV, Steinbach WJ, Schell WA, Kurtzberg J, Giles SS, Perfect JR. Cerebral phaeohyphomycosis in an immunodeficient child treated medically with combination antifungal therapy. *Med Mycol.* 2003;41:339-45.