



Anidulafungine : activité *in vitro* sur les levures et les champignons filamenteux d'intérêt clinique

Renée Grillot

Laboratoire de parasitologie-mycologie, Département des Agents Infectieux
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France

Résumé

Au cours de son développement, l'anidulafungine a fait l'objet de nombreuses études visant à déterminer l'activité *in vitro* de cette nouvelle échinocandine vis-à-vis d'espèces de micromycètes d'intérêt clinique : levures (*Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*), champignons filamenteux (*Aspergillus* spp. et autres filamenteux) et champignons dimorphiques. L'anidulafungine s'est révélée active à des concentrations très basses et fongicide vis-à-vis de la plupart des espèces de *Candida*, y compris sur les souches appartenant à des espèces présentant une résistance intrinsèque (*Candida krusei*) ou une sensibilité réduite (*Candida glabrata*) vis-à-vis d'autres antifongiques systémiques, triazolés notamment. En effet, l'anidulafungine présente des concentrations minima inhibitrices (CMI) très basses (0,12 µg/ml à 0,25 µg/ml) sur près de 100 % des souches de *Candida krusei* et de *Candida glabrata*. Cette propriété est d'importance puisque, d'une part la part relative des candidémies dues à *C. glabrata* est en augmentation constante, et d'autre part, cette espèce est associée, dans certaines études, à une plus forte mortalité chez les personnes âgées, les patients immunodéprimés et les malades hospitalisés en Unités de Soins Intensifs (USI). L'anidulafungine est également active sur *Candida lusitanae* dont la résistance à l'amphotéricine B a été fréquemment rapportée dans la littérature. Enfin, vis-à-vis d'*Aspergillus* spp., l'anidulafungine a montré *in vitro* une activité fongistatique sur les principales espèces d'*Aspergillus* spp. Néanmoins, échappent au spectre de l'activité de l'anidulafungine les genres ou espèces chez qui l'enzyme-cible des échinocandines, la β -1, 3-D-glucane synthase, soit est absente (*Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., Zygomycètes), soit présente certains polymorphismes génétiques (*Candida parapsilosis* et *Candida guilliermondii*).

Summary

During its development, *in vitro* activity of anidulafungin, a new echinocandin, was studied against a large panel of clinically relevant species of micromycetes : yeasts (*Candida* species, *Cryptococcus neoformans*), filamentous fungi (*Aspergillus* species and others) and dimorphic fungi. Anidulafungin is active at very low concentrations and fungicidal against most *Candida* species, including those naturally resistant (*Candida krusei*) or with low sensibility (*Candida glabrata*) to other systemic antifungals, especially triazoles. Minimum inhibitory concentrations (MICs) for anidulafungin against almost 100 % of *Candida krusei* and *Candida glabrata* are very low (ranging from 0,12 µg/ml to 0,25 µg/ml). This property is important because, on one hand, proportion of candidemias due to *C. glabrata* is continuously increasing, and on the other hand, this species is associated with higher mortality in elderly patients, immunosuppressed patients and intensive care units patients, at least in some studies. Anidulafungin is also active against *Candida lusitanae*, which is frequently resistant to amphotericin B. Concerning *Aspergillus* spp, anidulafungin is fungistatic *in vitro* against most *Aspergillus* species. However, anidulafungin is not active against species lacking echinocandins target enzyme, β -1,3-D-glucan synthase (*Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* sp, *Fusarium* sp, Zygomycetes) or species with genetic polymorphisms of this enzyme (*Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii*).

Mots-clés : anidulafungine – *Aspergillus* – *Candida* – échinocandine – activité *in vitro*.

Key words : anidulafungin – *Aspergillus* – *Candida* – echinocandin – *in vitro* susceptibility testing.

La découverte d'une nouvelle classe d'antifongiques est un événement. Événement d'abord scientifique puisque cette découverte est source d'approfondissement des connaissances fondamentales sur les micro-organismes qu'elle

cible, mais aussi événement médical car elle ouvre un champ de possibilités thérapeutiques nouvelles pour les patients atteints de mycoses invasives, infections dont l'impact en termes de gravité et de mortalité est particulièrement lourd. Ainsi la découverte de la classe des échinocandines, lipopeptides ayant une activité inhibitrice sélective sur la β -1,3-D-glucane synthase, enzyme intervenant dans la synthèse de composants pariétaux majeurs de la cellule fon-

Adresse e-mail : RGrillot@chu-grenoble.fr (Renée Grillot)

gique, constitue l'un de ces événements. Grâce à leur mécanisme d'action unique, leur très bonne tolérance et leur excellente activité chez de nombreuses espèces fongiques responsables de complications graves chez des patients immunodéprimés ou fragilisés, ces nouvelles molécules constituent une arme complémentaire précieuse dans l'arsenal thérapeutique antifongique actuel. À côté de la caspofungine et de la micafungine, le développement de l'anidulafungine constitue une avancée d'intérêt [1-3]. Cette nouvelle échinocandine venant d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne pour le traitement des candidémies et d'autres formes de candidoses invasives, cette revue a pour objectif d'effectuer une synthèse des données actuellement publiées sur l'activité antifongique *in vitro* de l'anidulafungine, notamment sur les levures responsables d'infections opportunistes, mais aussi sur *Aspergillus* spp. et autres champignons filamenteux opportunistes.

1. Activité *in vitro* de l'anidulafungine vis-à-vis de *Candida* spp.

L'activité *in vitro* de l'anidulafungine a fait l'objet de nombreuses études, de façon isolée ou comparativement à d'autres molécules antifongiques, visant ainsi à préciser son efficacité vis-à-vis des espèces de *Candida* d'intérêt clinique [4-16]. L'activité de l'anidulafungine s'est révélée excellente, en particulier sur des souches de levures résistantes ou présentant une sensibilité diminuée vis-à-vis d'autres antifongiques, surtout le fluconazole.

1.1. Modalités d'études *in vitro*

En raison du mode d'action particulier des échinocandines, les deux méthodes de référence – technique M27-A2 du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) et technique *European Committee on Antifungal Susceptibility Testing* (EUCAST) – standardisées pour déterminer les CMI de molécules appartenant à d'autres classes d'antifongiques, azolés notamment, ont fait l'objet d'investigations complémentaires afin d'en déduire leur pertinence dans cette application. Mais le but était surtout de tenter de limiter les difficultés de lecture liées au « phénomène de traîne » ou à certains artefacts tels que « l'effet paradoxal » (ces phénomènes sont plus ou moins fréquents selon les souches et les espèces, et risquent de faire surestimer la valeur des CMI). En effet, pour *Candida* spp. il a été montré que la détermination de la sensibilité à l'anidulafungine et aux autres échinocandines était influencée par les conditions de cultures (densité de l'inoculum, nature du milieu de culture dont la présence ou non de protéines, temps d'incubation) [4, 18-20]. Actuellement, il semble acquis qu'avec les deux méthodes, les conditions optimales d'étude des CMI de l'anidulafungine vis-à-vis des souches de levures, permettant une discrimination correcte et reproductible entre les souches

très sensibles et celles de sensibilité diminuée, soient : une lecture de la CMI à 50 % d'inhibition (« endpoint ») et un temps d'incubation de 24 heures [18-20]. Cependant, il n'y a pas encore à ce jour de conditions standard qui soient publiées, et encore moins de concentrations critiques proposées (« breakpoints »), pour interpréter les CMI et classer les souches comme « sensibles », « limites » ou « résistantes ».

1.2. Résultats

Le fait que ces constatations soient encore récentes explique pourquoi les études conduites sur l'anidulafungine avant 2004 ont utilisé comme méthode de détermination des CMI la technique classique de microdilution du CLSI (milieu RPMI 1640 avec lecture à 48 heures et inhibition à 100 %) comme valeur de référence [18]. Mais en pratique, on se rend compte que, lorsque les études sont réalisées sur un nombre important d'isolats et par des équipes qui maîtrisent parfaitement ces techniques, la nature des conditions expérimentales choisies influence peu les résultats. C'est ce qu'illustrent deux grandes études [5,16] réalisées sur un nombre conséquent de souches de *Candida* sp., dans lesquelles l'anidulafungine a montré une excellente activité : *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* et *C. dubliniensis* se révèlent les espèces les plus sensibles, alors que *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* et *C. guilliermondii* présentent une sensibilité diminuée. Dans l'étude d'Ostrosky-Zeichner et al. [16], les CMI₅₀ et CMI₉₀ de 2 000 souches de *Candida* isolées de candidémies au cours de deux études multicentriques conduites par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* entre 1995 et 1999 ont été déterminées. Neuf molécules appartenant aux quatre classes d'antifongiques (amphotéricine B, flucytosine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, anidulafungine, caspofungine et micafungine) ont été testées dans les conditions expérimentales de la méthode M27-A2 du CLSI. Bien que l'on ne dispose pas encore de valeurs de concentrations critiques pour les échinocandines, les résultats (Tableau 1) objectivent pour l'anidulafungine une excellente activité antifongique *in vitro* (CMI₉₀ comprises entre 0,03 µg/ml et 0,25 µg/ml) pour toutes les espèces de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*) sauf pour *C. parapsilosis* dont la CMI₉₀ (2,0 µg/ml) est proche des concentrations plasmatiques moyennes obtenues chez les sujets contrôles ou atteints d'insuffisance rénale ou hépatique [21] (Cf. article de H. Dupont dans ce même numéro). L'étude conduite par l'équipe de l'Université de l'Iowa aux États-Unis [5] a, quant à elle, consisté à déterminer l'activité *in vitro* de l'anidulafungine selon les conditions maintenant recommandées (Cf. supra, à savoir méthode CLSI M27-A2 avec lecture des CMI à 50 % d'inhibition et 24 heures d'incubation). Ainsi, 2 235 souches de *Candida* isolées de candidémies et autres formes de candidoses invasives, dans 91 centres répartis en Amérique latine, Amérique du Nord, Asie et Union euro-

péenne, ont été testées. A été associée à cette étude une collection de 312 souches d'origine clinique (*C. albicans* $n = 41$, *C. glabrata* $n = 110$, *C. krusei* $n = 146$) résistantes au fluconazole (CMI ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$).

Les résultats de l'étude des 2 235 souches (Tableau 2) confirment ceux de l'étude précédente à savoir que les espèces *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* et *C. kefyr* se révèlent les plus sensibles *in vitro* vis-à-vis de l'anidulafungine (CMI₉₀ de 0,06 $\mu\text{g/ml}$ à 0,12 $\mu\text{g/ml}$), alors que *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* et *C. guilliermondii* présentent des valeurs de CMI nettement plus élevées (CMI₉₀ de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ à 2 $\mu\text{g/ml}$).

Fait particulièrement intéressant dans cette étude, parmi les souches résistantes au fluconazole, 100 % des souches de *C. glabrata* et de *C. krusei* sont inhibées par des concentrations basses d'anidulafungine, respectivement 0,25 $\mu\text{g/ml}$ et 0,50 $\mu\text{g/ml}$ (Tableau 3). Ce phénomène est à souligner et confirme l'intérêt potentiel de cette nouvelle échinocandine

dans la prise en charge des infections invasives à *Candida* dues à ces deux espèces [22].

Cette propriété de l'anidulafungine sur les souches résistantes au fluconazole est également objectivée par l'observation faite d'après les courbes de fongicidie de cet antifongique vis-à-vis d'isolats de *Candida* fluconazole-sensibles et fluconazole-résistants, qui se montrent identiques. Par ailleurs l'activité fongicide de l'anidulafungine sur *Candida* est similaire à celle de l'amphotéricine B et supérieure à celle du fluconazole [6].

Au total, toutes les données issues des études *in vitro* démontrent une excellente activité de l'anidulafungine vis-à-vis de la plupart des espèces de *Candida* d'intérêt clinique.

2. Anidulafungine et *Cryptococcus neoformans*

Comme toutes les échinocandines, l'anidulafungine n'est pas active *in vitro* sur *Cryptococcus neoformans* [8,17,23], la paroi de cette levure étant dépourvue de β -1,3-D-glucane.

Tableau 1 – CMI₅₀ et CMI₉₀ en $\mu\text{g/ml}$ des différentes espèces de *Candida* ($n = 2\,000$) vis-à-vis de 9 antifongiques [D'après 16]

Espèce	AMB		5FC		FLU		ITR		POS		VOR		AFG		CFG		MFG	
	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	100 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %
<i>C. albicans</i> (733)	0,06	0,25	0,13	1	0,25	2	0,06	0,5	0,03	0,13	0,03	0,06	0,03	0,03	0,5	0,5	0,03	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	0,13	0,5	0,13	0,13	8	32	1	4	1	2	0,25	1	0,03	0,13	0,5	1	0,03	0,06
<i>C. parapsilosis</i> (391)	0,13	0,5	0,13	0,13	1	2	0,13	0,25	0,03	0,13	0,03	0,06	2	2	2	2	1	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,13	0,5	0,13	0,5	0,5	16	0,13	1	0,06	1	0,06	2	0,03	0,13	0,5	1	0,03	0,06
<i>C. krusei</i> (50)	0,25	0,5	4	32	32	> 64	0,5	1	0,25	0,5	0,5	1	0,06	0,13	1	2	0,13	0,25
<i>C. lusitaniae</i> (20)	0,13	0,5	0,13	0,13	0,5	2	0,06	0,25	0,03	0,13	0,03	0,06	0,06	0,25	1	2	0,06	2
<i>C. dubliniensis</i> (18)	0,03	0,13	0,13	0,13	0,13	0,5	0,03	0,06	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	0,06	0,5	0,5	0,03	0,03

CMI : concentration minimale inhibitrice – RPMI : Roswell Park Memorial Institute – AMB : amphotéricine B – 5FC : 5 fluorocytosine – FLU : fluconazole – ITR : itraconazole – POS : posaconazole – VOR : voriconazole – AFG : anidulafungine – CFG : caspofungine – MFG : micafungine

Tableau 2 – Sensibilité *in vitro* de 2 235 souches de *Candida* spp à l'anidulafungine [D'après 5]

Espèce de levure	N	Pourcentage cumulatif de sensibilité aux différentes concentrations d'anidulafungine																	
		0,007 $\mu\text{g/ml}$	0,015 $\mu\text{g/ml}$	0,03 $\mu\text{g/ml}$	0,06 $\mu\text{g/ml}$	0,12 $\mu\text{g/ml}$	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$	8 $\mu\text{g/ml}$							
<i>C. albicans</i>	1 181	4	28	61	88	99	99	99	99	100									
<i>C. glabrata</i>	265		1	19	70	97	100												
<i>C. tropicalis</i>	278	1	25	72	94	98	99	99	99	100									
<i>C. krusei</i>	59		5	64	95	100													
<i>C. kefyr</i>	15			7	67	100													
<i>C. parapsilosis</i>	328		1	1	1	1	2	6	39	97	100								
<i>C. guilliermondii</i>	57					2	5	9	60	93	100								
<i>C. lusitaniae</i>	34						12	59	97	100									
<i>Candida</i> spp.	18			6	13	13	25	31	56	94	94	100							

Tableau 3. Activité *in vitro* de l'anidulafungine vis-à-vis de 315 souches de *Candida* sp résistantes au fluconazole (CMI du fluconazole 64 µg/ml) [D'après 5]

Organisme	N	Pourcentage cumulatif de sensibilité aux différentes concentrations d'anidulafungine										
		0,007 µg/ml	0,015 µg/ml	0,03 µg/ml	0,06 µg/ml	0,12 µg/ml	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml	1 µg/ml	2 µg/ml	4 µg/ml	8 µg/ml
<i>C. albicans</i>	41	15	42	66	95	95	95	98	100			
<i>C. glabrata</i>	110	1	3	36	81	98	100					
<i>C. krusei</i>	146	1	3	40	82	97	99	100				
<i>Candida</i> spp.	18	6	17	39	39	39	44	67	83	100		

3. Activité *in vitro* de l'anidulafungine sur *Aspergillus* species et sur les autres moisissures opportunistes

L'aspergillose invasive restant une infection fongique encore souvent mortelle, la bonne activité anti-*Aspergillus* des échinocandines représente une option thérapeutique pour ces patients.

L'activité fongistatique (et non fongicide) de l'anidulafungine a été démontrée *in vitro* dans des conditions variées de milieu, de température et de délai de lecture [5,6,8,15,23-26]. Cependant l'activité des molécules appartenant à la classe des échinocandines est beaucoup plus difficile à apprécier sur les moisissures que sur les levures, en raison de leur mécanisme d'action particulier. En effet, celles-ci agissent en induisant une croissance aberrante avec des altérations morphologiques particulières au niveau des extrémités des hyphes comme l'a montré Kurtz [27]. C'est ainsi que divers auteurs [9,19,28] ont défini le nouveau concept de « concentration minimum efficace », ou CME, comme paramètre le plus fiable pour évaluer l'activité *in vitro* des échinocandines sur *Aspergillus* spp. La CME correspond à la plus faible concentration d'échinocandine entraînant une altération morphologique du mycélium (cette détermination est réalisée selon la méthode M38-A du CLSI et nécessite une observation microscopique complémentaire). Dans ces conditions, Zhanel [23], Espinel-Ingroff [8], Pfaller [24] et Oakley [25] ont montré une bonne activité de l'anidulafungine vis-à-vis des principales espèces d'*Aspergillus*, y compris sur les souches d'*A. flavus* connues pour leur résistance à l'amphotéricine B (Tableau 4). Des recommandations pour les conditions d'analyse, basées sur la méthode M38-A du CLSI sur milieu RPMI 1640, ont été récemment proposées pour tester les filamenteux : CME à 24 heures pour *Aspergillus* spp. et *Paecilomyces variotii*, ou à 72 heures pour *Scedosporium apiospermum*, et CMI à 48 heures pour *Fusarium* spp. [29]. À noter cependant qu'en l'absence d'étude clinique dans le traitement des aspergilloses, l'anidulafungine n'a pas à ce jour d'indication dans ces mycoses. Concernant les autres espèces de filamenteux opportunistes, les études n'ont porté que sur un nombre limité de souches et les résultats sont assez variables d'un genre à l'autre [18,26]. Si aucune échinocandine ne présente d'activité significative sur *Fusarium* (*F. oxysporum* et *F. solani*) ainsi que sur l'ensemble des espèces de zygomy-

cètes (absence de cible), les dématiées (ou « champignons noirs ») semblent présenter une assez bonne sensibilité à l'anidulafungine (Tableaux 4 et 5). En revanche, le faible nombre de souches étudiées doit faire considérer ces résultats avec beaucoup de prudence. Enfin, les très rares résultats obtenus vis-à-vis de champignons dimorphiques montrent une activité très modeste de l'anidulafungine sur ces agents pathogènes.

4. Conclusion

Au total, l'anidulafungine possède une excellente activité fongicide *in vitro* vis-à-vis d'un large spectre d'espèces de *Candida* incluant *C. albicans*, *C. glabrata* (y compris sur des souches présentant des CMI élevées à la caspofungine), *C. tropicalis*, *C. krusei* et *C. dubliniensis*. En revanche, les espèces *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii* se révèlent nettement moins sensibles. Fait d'importance, les espèces présentant une résistance ou une sensibilité diminuée au fluconazole — *C. glabrata* et *C. krusei* — se révèlent sensibles à de faibles concentrations d'anidulafungine (≤ 1 µg/ml). Enfin, l'anidulafungine a montré *in vitro* une très bonne activité fongistatique à l'encontre d'*Aspergillus* spp. Cet ensemble de propriétés fait de l'anidulafungine une molécule de grand intérêt.

Restent cependant à l'avenir :

- à développer des tests fiables utilisables en routine au laboratoire, permettant de tester la sensibilité des champignons à cet antifongique ;

Tableau 4 – Activité de l'anidulafungine vis-à-vis d'*Aspergillus* et de *Fusarium* [D'après 5 et 24]

Organisme	N	CMI ou CME (µg/ml)		MG
		50 %	90 %	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12	0,03	0,06	
<i>Aspergillus flavus</i>	10	0,012	0,03	
<i>Aspergillus niger</i>	NA	0,06	0,12	
<i>Aspergillus terreus</i>	NA	0,03	0,03	
<i>Fusarium oxysporum</i>	6			> 16
<i>Fusarium solani</i>	6			> 16

CME : Concentration minimale efficace ; MG : moyenne géométrique

Tableau 5 – Activité *in vitro* de l'anidulafungine sur les zygomycètes et les dématiées [D'après 26]

Organismes	N	CME (µg/ml)	
		Intervalle	Médiane
Zygomycètes			
<i>Absidia corymbifera</i>	2	2-8	NA
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	5	0,25- > 16	> 16
<i>Mucor</i> sp	3	0,25-16	8
<i>Rhizopus</i> sp	2	> 16	NA
Dématiées			
<i>Bipolaris spicifera</i>	4	0,5-4	2,5
<i>Exophiala jeanselmei</i>	5	0,125-2	0,125
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	4	0,5-2	1,5
<i>Phialophora verrucosa</i>	5	0,03-0,125	0,06
<i>Wangiella dematiidis</i>	5	0,5-2	2

- à valider des concentrations critiques permettant d'interpréter les données obtenues *in vitro* ;

- à surveiller l'émergence potentielle de résistance (qui pour le moment reste très rare vis-à-vis de la caspofungine, seule échinocandine vis-à-vis de laquelle on dispose de recul thérapeutique), et à préciser l'éventualité de résistance croisée entre les différentes molécules de la classe des candines ;

- enfin à rechercher un effet synergique possible avec d'autres classes d'antifongiques.

Références

- [1] Pfaller MA. Anidulafungin : an echinocandin antifungal. *Expert Opin Investig Drugs* 2004 ; 13 : 1183-97.
- [2] Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin : a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 215-22.
- [3] De la Torre P, Rebolí AC. Anidulafungin : a new echinocandin for candidal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007 ; 5 : 45-52.
- [4] Pfaller MA, Messer SA, Coffman S. In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY303366, and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 763-6.
- [5] Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 5425-7.
- [6] Karlowsky JA, Harding GA, Zelenitsky SA, Hoban DJ, Kabani A, Balko TV, et al. In vitro kill curves of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 2576-8.
- [7] Uzun O, Kocagoz S, Cetinkaya Y, Arıkan S, Unal S. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 1156-7.
- [8] Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 2950-6.
- [9] 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 : 121-36.
- [10] Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 ; 31 : 33-7.
- [11] Marco F, Danés C, Almela M, Jurado A, Mensa J, Puig de la Bellacasa J, et al. Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* blood-stream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003 ; 46 : 259-64.
- [12] Zhanel GG, Karlowsky JA, Zelenitsky SA, Turik MA, Hoban DJ. Susceptibilities of *Candida* species isolated from the lower gastrointestinal tracts of high-risk patients to the new semisynthetic echinocandin LY303366 and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 2446-8.
- [13] Chavez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez MJ, Quindos G, Martin Mazuelos E. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 44 : 697-700.
- [14] Moore CB, Oakley KL, Denning DW. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, and comparison with fluconazole, flucytosine and amphotericin B against *Candida* species. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7 : 11-6.
- [15] Arévalo MP, Carrillo-Munoz AJ, Salgado J, Cardenas D, Brio S, Quindos G, et al. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens : a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : 163-6.
- [16] Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 blood-stream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 3149-54.
- [17] Krishnarao TV, Galgiani JN. Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 1957-60.
- [18] Pfaller MA, Sheehan DJ, Rex JH. Determination of fungicidal activities against yeasts and molds : lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization. *Clin Microbiol Rev* 2004 ; 17 : 268-80.
- [19] Odds FC, Motyl M, Andrade R, Bille J, Canton E, Cuenca-Estrella M, et al. Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 3475-82.
- [20] Jacobsen MD, Whyte JA, Odds FC. *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* respond differently to echinocandin antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51 : 1882-4.

- [21] Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007 ; 47 : 461-70.
- [22] Cota J, Carden M, Graybill JR, Najvar LK, Burgess DS, Wiederhold NP. In vitro pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 3926-8.
- [23] Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GAJ, Balko TV, Zelenitsky SA, Friesen M, et al. In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 863-5.
- [24] Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 ; 30 : 251-5.
- [25] Oakley KL, Moore CB, Denning DW. In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 2726-30.
- [26] Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Ostrosky-Zeichner L. In vitro activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 1912-5.
- [27] Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C. Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)- β -D-glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 1480-9. Erratum in : *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 2516.
- [28] Arikan S, Yurdakul P, Hascelik G. Comparison of two methods and three end points in determination of in vitro activity of micafungin against *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 2640-3.
- [29] Espinel-Ingroff A, Fothergill A, Ghannoum M, Manavathu E, Ostrosky-Zeichner L, Pfaller MA, et al. Quality control and reference guidelines for CLSI broth microdilution method (M38-A document) for susceptibility testing of anidulafungin against molds. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 2180-2.