



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Réanimation 16 (2007) S280–S284

Réanimation

<http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>

## Infections fongiques invasives en réanimation et place de l'anidulafungine dans l'arsenal thérapeutique

Gilles Hilbert

Département de Réanimation médicale, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France

### Résumé

Les candidoses invasives sont une complication redoutée en milieu hospitalier, plus particulièrement en Unités de Soins Intensifs (USI). L'épidémiologie des infections fongiques a connu, au cours du dernier quart de siècle, de profondes mutations liées en grande partie à d'importantes modifications des pratiques médicales (immunodépresseurs induites, greffes d'organes, chimiothérapies cytotoxiques, soins intensifs...). Ces progrès thérapeutiques ont augmenté le nombre de sujets à risque, notamment dans les services de réanimation. L'arsenal thérapeutique antifongique s'est par ailleurs considérablement élargi avec de nouvelles molécules mieux tolérées que l'amphotéricine B.

La prescription des échinocandines, comme l'anidulafungine, est possible dans le traitement documenté des candidémies et des infections viscérales associées à une candidémie chez des patients fragilisés, à fonctions rénale et/ou hépatique altérées ou potentiellement altérables, et lorsqu'il y a risque d'infection à *Candida* résistant au fluconazole.

### Summary

Invasive candidiasis are severe hospital infections, even more in Intensive Care Units (ICU). During past twenty five years, epidemiology of fungal infections has profoundly changed, mostly because of therapeutic advances (immunosuppressive therapies, organ transplantations, cytotoxic chemotherapies, intensive care etc.). This therapeutic progress has increased the number of patients at risk, especially in ICU. In parallel, antifungal therapeutic armamentarium has considerably evolved, with new molecules available better tolerated than amphotericin B.

Use of echinocandins, such as anidulafungin, is an option for treatment of documented candidemias and associated visceral infections for high risk patients, with renal and/or hepatic function alterations or potentially to be altered, and when there is a risk of infection with fluconazole-resistant *Candida*.

Mots-clés : anidulafungine – *Candida* – candidémie – candidose invasive – échinocandine – réanimation – unité de soins intensifs

Key words : anidulafungin – *Candida* – candidemia – invasive candidiasis – echinocandin – intensive care unit

*Candida* sp. et *Aspergillus* sp. sont les micro-organismes fongiques opportunistes les plus souvent rencontrés lors des infections fongiques invasives. D'après les données de la littérature, l'incidence des infections fongiques nosocomiales s'est accrue ces dernières années. Les espèces du genre *Candida* sont les micro-organismes les plus fréquemment impliqués dans les infections fongiques invasives.

En 1992, les infections fongiques représentaient 17 % des infections acquises en réanimation selon l'étude européenne de prévalence des infections nosocomiales (EPIC) : celle-ci portait sur 10 038 patients issus de 1 417 Unités de Soins Intensifs (USI) de 17 pays européens, plaçant les candidoses en 5<sup>e</sup> position parmi les

pathogènes impliqués [1]. Aux États-Unis, sensiblement à la même période (1990-1999), les données de 300 institutions du programme américain NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance*) pour 790 USI indiquaient que *Candida* représentait de 5 à 10 % des infections hématogènes (4<sup>e</sup> rang) [2].

Quant à l'étude NEMIS (*National Epidemiology of Mycosis Survey*) menée sur 18 mois d'observation (1993-1995) et portant sur 7 unités chirurgicales et 6 unités néonatales, elle révèle un taux d'incidence des candidémies de 9,8/1 000 admissions dans les unités chirurgicales adultes et de 12,3/1 000 admissions en réanimation néonatale [3].

Adresse e-mail : [gilles.hilbert@chu-bordeaux.fr](mailto:gilles.hilbert@chu-bordeaux.fr) (Gilles Hilbert)

## 1. Données épidémiologiques des candidoses invasives en réanimation

### 1.1. Données américaines

Les candidémies sont définies comme la mise en évidence de levures du genre *Candida* dans le sang. Elles représentent la partie visible de l'iceberg des candidoses systémiques. Elles surviennent préférentiellement chez les patients d'USI porteurs d'un cathéter vasculaire. Leur incidence globale est de 8 épisodes pour 100 000 habitants par année [4,5] avec un taux de mortalité brut de 29-40 %. Les populations les plus touchées sont les enfants (75 pour 100 000) et les personnes âgées (45 pour 100 000). L'incidence augmente considérablement en présence d'une infection par le VIH (71 pour 100 000) ou d'un cancer (72 pour 100 000). L'étude NEMIS confirme ces taux importants en USI de néonatalogie : une moyenne de 0,63 cas pour 1 000 cathéter-jours ont été comptabilisés dans 6 USI de différentes régions des États-Unis [4].

Dans l'étude longitudinale du NNIS sur 10 années — de 1989 à 1999 — et avec des données émanant de 311 hôpitaux concernant 1 116 USI, 2 759 candidémies ont été rapportées. Durant cette décennie, une diminution significative de l'incidence des candidémies à *Candida albicans* a été observée tandis que l'incidence des candidémies à *Candida non albicans* est demeurée stable [6].

### 1.2. Données européennes

Une étude rétrospective longitudinale [7] — de 1991 à 2000 — menée en Suisse à l'échelle nationale par le *Fungal Infection Network of Switzerland* (FUNGINOS) a inclus la participation de 17 hôpitaux de soins tertiaires représentant 79 % de la capacité d'hospitalisation en Suisse (9 333 lits ; 141 116 patient-jours en USI). Les données concernant le nombre d'hémocultures positives et l'incidence des candidémies durant la période 1991-2000 sont disponibles pour six hôpitaux (trois universitaires, trois affiliés). Le nombre total d'hémocultures pratiquées pour 10 000 patient-jours a augmenté de 304 en 1991 à 479 pendant cette décennie dans les hôpitaux universitaires ( $p < 0,001$ ) et de 186 à 299 dans les hôpitaux affiliés ( $p < 0,001$ ). Une évolution similaire est retrouvée pour le nombre d'hémocultures positives qui passe de 27 à 43 ( $p < 0,001$ ) et de 29 à 41 ( $p < 0,001$ ) respectivement. *Candida* sp. représente 2,9 % des pathogènes rencontrés et occupe ainsi le septième rang des infections hémotogènes. À souligner qu'au cours de ces dix années, l'incidence des candidémies reste stable. Un tiers des épisodes de candidémies survient dans les USI, un autre tiers dans les services de médecine (y compris les unités d'onco-hématologie) et un quart dans les services de chirurgie. En 2000, les candidémies surviennent sept fois plus fréquemment dans les USI que dans les autres services.

Par ailleurs, la distribution des espèces de *Candida* issues de 1 137 candidémies dans les 17 hôpitaux est également

stable. *C. albicans* reste l'espèce prédominante (entre 64 et 66 % de tous les isolats), et l'incidence de *C. glabrata*, en deuxième position, demeure inchangée (14 % de 1991-1993 et 15 % en 2000). *C. tropicalis* augmente sensiblement dans le temps et participe à hauteur de 9 % en 2000. *C. krusei* (2 %) et *C. parapsilosis* (1 %) demeurent rares.

L'étude prospective réalisée par la Confédération Européenne de Mycologie Médicale de septembre 1997 à décembre 1999 dans 7 pays de la communauté européenne avait pour objectif d'actualiser le profil épidémiologique des candidémies [8]. Un total de 2 089 épisodes de candidémies a été documenté dans 106 établissements hospitaliers (relevé exhaustif). Les taux d'incidence des candidémies sont sensiblement équivalents d'un pays à l'autre (de 0,20 à 0,38 pour 1 000 admissions).

Les candidémies prédominent dans les services de chirurgie générale (44,7 % du total) et dans les services de soins intensifs (40,2 %). Parmi les patients d'onco-hématologie, 48 % ont une leucémie aiguë. Un cathéter intravasculaire est présent chez 79,6 % des patients et 74,5 % des malades ont reçu un traitement antibiotique avant l'épisode de candidémie.

*Candida albicans* a été identifié dans 56,4 % (42,7-67 %) des candidémies, suivi par *C. glabrata* (13,6 % ; 8,3-16,1 %) et *C. parapsilosis* qui se partagent la seconde place (13,3 % ; 6,9-30,0 %), puis vient *C. tropicalis* (7,2 % ; 2,1-10,0 %). On n'observe pas d'émergence de *C. krusei* (0-3,1 %). Fait nouveau, dans 2,4 % des cas (51/2 089), deux espèces au moins sont isolées de la même hémoculture, l'association la plus fréquente étant *C. albicans*-*C. glabrata*.

Enfin, d'un point de vue géographique, *C. glabrata* et *C. parapsilosis* présentent une grande variabilité selon les pays, *C. glabrata* étant plus fréquent dans les pays d'Europe du Nord et *C. parapsilosis* dans les pays d'Europe du Sud.

La nature des espèces de *Candida* dépend en grande partie de la maladie sous-jacente. *C. albicans* est responsable de plus de la moitié des épisodes de candidémies tous patients confondus, excepté en onco-hématologie (34,6 %). En effet chez les patients d'onco-hématologie, *C. tropicalis* représente 17,9 % des cas alors que *C. parapsilosis* est retrouvé aussi bien en onco-hématologie (14,8 %) qu'en néonatalogie (28,8 %). L'incidence de *C. glabrata* augmente avec l'âge (de 3 à 19 %) alors qu'à l'inverse *C. parapsilosis* voit son incidence diminuer avec l'âge (de 28-33 % à 6,9 %).

### 1.3. En France

Richet et al. [9], à partir d'un échantillon représentatif de 25 hôpitaux français [neuf Centres Hospitalo-Universitaires (CHU), dix Centres Hospitaliers Généraux (CHG) et six Centres Anti-Cancéreux (CAC)], ont déterminé le taux d'incidence des candidémies par nombre d'admissions et par patients-jours d'hospitalisation et extrapolé au niveau national. À travers cette extrapolation, il s'avère que le taux global d'incidence des candidémies est de 0,285 pour 1 000 admissions et de 0,035 pour 1 000 patients-jours (Tableau 1). Toujours à partir de cette extrapolation, 66 %

**Tableau 1 - Nombre et incidence des patients ayant au moins une hémoculture positive à *Candida sp* dans les 25 hôpitaux français observés et extrapolation au niveau national [D'après 9]**

Catégorie d'établissement de soins	Nombre de patients		Incidence	
	Observés	Extrapolés	/1 000 admissions	/1 000 patients-jours
CHU	107	1 043	0,377	0,052
CHG	27	439	0,167	0,017
CAC	22	99	0,711	0,116
Total	156	1 581	0,285	0,035

des patients ayant une candidémie sont hospitalisés en CHU, 28 % en CHG et 6 % en CAC. Quel que soit le type d'établissement de soins, *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée des hémocultures (50 %), suivie de *C. parapsilosis*, *C. glabrata* et *C. tropicalis* (Tableau 2). Les hémocultures positives proviennent préférentiellement de patients hospitalisés en USI (27 %) ; ensuite en unités chirurgicales (20 %) et en services de médecine interne (15 %).

#### 1.4. Facteurs de risque d'acquisition en réanimation

Les données de la littérature sur le sujet sont très abondantes et de nombreux facteurs de risque ont été étudiés. Il est difficile de distinguer les facteurs de risque généraux d'infections nosocomiales des facteurs de risque spécifiques des candidoses systémiques (immunodépression, antibiothérapie antérieure, chirurgie). Selon les résultats de l'étude NEMIS dans les USI, ont été identifiés comme facteurs de risque indépendants : une insuffisance rénale aiguë, une chirurgie antérieure, une nutrition parentérale et chez les patients chirurgicaux, la présence d'un cathéter à trois voies [10].

La colonisation antérieure par *Candida sp*, particulièrement digestive, est un facteur de risque bien connu de candidémie.

Les données épidémiologiques récentes montrent une augmentation de l'incidence des candidoses systémiques dans les services de réanimation mais aussi dans les services de court séjour, et une tendance à l'émergence de souches de *Candida non albicans*.

## 2. Aspergilloses invasives

Le nombre de cas d'aspergilloses invasives a progressé en liaison avec l'augmentation du nombre de patients subissant une phase d'immunodépression sévère ; ces malades sont souvent pris en charge dans les services de réanimation. De plus, des patients peu immunodéprimés peuvent présenter des aspergilloses invasives notamment en cas de corticothérapie prolongée. Le rôle favorisant d'une atteinte pulmonaire préexistante est important (tabagisme, broncho-

pneumopathie chronique obstructive, tuberculose, radiothérapie) [11]. Cependant, les estimations de l'incidence des aspergilloses invasives chez les patients d'USI sont peu nombreuses et variables. Cornillet et al. ont analysé sur six ans 88 cas d'aspergillose invasive : 47 % ont été diagnostiqués en USI et 40 % en unités d'hématologie [12]. Les facteurs de risque d'aspergillose invasive parmi les patients d'USI sont nombreux (Tableau 3) et de poids inégal [11].

## 3. Moyens thérapeutiques pour les candidoses invasives

L'optimisation thérapeutique de la prise en charge des infections fongiques invasives suppose une bonne connaissance du spectre des antifongiques — large pour l'amphotéricine B, les triazolés et les échinocandines pour le traite-

**Tableau 2 – Espèces de levures les plus fréquemment isolées à partir d'hémocultures dans 25 hôpitaux français [D'après 9]**

	CHU (n = 107)* %**	CHG (n = 27)* %**	CAC (n = 22)* %**	Total (n = 156)* (%)**
<i>C. albicans</i>	51,4	59,3	50,0	52,5
<i>C. parapsilosis</i>	16,5	14,8	13,6	15,8
<i>C. glabrata</i>	9,2	18,5	13,6	11,4
<i>C. krusei</i>	4,6	3,7	4,6	4,4
<i>C. tropicalis</i>	11,9	0	9,1	9,5
<i>C. pseudotropicalis</i>	1,8	3,7	9,1	1,3
Autres***	4,6	3,7	9,1	5,0

\* Nombre de patients observés

\*\* Plus d'une seule espèce chez quelques patients

\*\*\* N ou autres espèces identifiées ou non identifiées

**Tableau 3 – Facteurs de risque d'aspergillose invasive parmi les patients admis en USI [D'après 11]**

Catégorie : haut risque
Neutropénie (< 500/mm <sup>3</sup> )
Hémopathie maligne
Catégorie : risque intermédiaire
Corticothérapie prolongée avant admission en USI
Greffé de moelle osseuse autologue
Maladie pulmonaire obstructive chronique
Cirrhose hépatique et durée de séjour en USI > 7 jours
Cancer
Infection par le VIH
Transplantation pulmonaire
Maladies de système nécessitant une thérapie immunosuppressive
Catégorie : faible risque
Brûlure sévère
Transplantation autre que pulmonaire
Corticostéroïdes sur une durée ≤ 7 jours
Séjour prolongé en USI (> 21 jours)
Malnutrition
Période post-chirurgie cardiaque

ment des candidoses. Quelques règles sont à respecter dans le traitement des infections fongiques invasives. Le choix de l'antifongique de première intention pour le traitement des candidémies repose, entre autres, sur la connaissance de l'écologie fongique de l'établissement. Si la résistance aux azolés est faible et que le patient n'a pas antérieurement été traité par triazolés, le fluconazole est à privilégier. Dans le cas contraire, on se tournera vers une échinocandine ou une formulation lipidique de l'amphotéricine B. L'insuffisance hépatique ou le traitement hépatotoxique font réfuter l'amphotéricine B au profit de ses formulations lipidiques ou d'une échinocandine. De même en cas de pathologie rénale préexistante, l'amphotéricine B est à éviter. Ces bases ont servi à l'élaboration de la conférence de consensus organisée conjointement par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) en 2004 [13].

L'amphotéricine B présente un spectre très large qui en fait l'antifongique de référence. Elle est active sur la plupart des *Candida* sp. et des *Aspergillus* sp. La résistance primaire concerne peu de souches, mais sa toxicité en limite l'utilisation. Les formes lipidiques sont mieux tolérées. La solubilisation de l'amphotéricine B en milieu lipidique permet d'augmenter sa capture macrophagique et donc de diminuer sa toxicité. Elles sont indiquées dans le traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* et *Candida* chez l'adulte et l'enfant. L'itraconazole, le fluconazole, le voriconazole et le posaconazole présentent chacun des avantages et inconvénients concernant leur spectre et leur toxicité. Les mécanismes de résistance aux triazolés sont multiples.

Les échinocandines inhibent la synthèse du (1,3)  $\beta$ -D-glucane, constituant essentiel de la membrane cellulaire de la plupart des champignons. Leur spectre d'action est large englobant *Candida* sp. et *Aspergillus* sp. La caspofungine, l'anidulafungine et la micafungine sont les représentants de cette nouvelle classe thérapeutique.

De nouvelles classes d'antifongiques agissant selon d'autres mécanismes d'action sont en cours de développement. Il s'agit de nikkomyces, des pradimicines, des sordarines.

Les données concernant l'efficacité de la caspofungine, de l'anidulafungine et de la micafungine sont documentées dans le traitement des candidémies [14-17]. Dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, caspofungine *versus* amphotéricine B chez des patients avec candidose invasive, 224 patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée [14] ; la caspofungine s'est montrée aussi efficace que l'amphotéricine B (71,7 % de réponse favorable *versus* 62,8 % : différence de 10 % ; IC<sub>95</sub> : - 4,5 à 24,5). Dans une autre étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, de non-infériorité, menée chez 264 patients, la micafungine s'est révélée aussi efficace que l'amphotéricine B liposomale (89,6 % de succès *versus* 89,5 %) dans le traitement des candidémies et des candido-

ses invasives [16]. Cependant, seulement un peu plus de la moitié des patients étaient hospitalisés en USI.

Dans une étude très récente (détaillée dans un autre article de cette revue) randomisée, multicentrique, en double aveugle, de non-infériorité, anidulafungine *versus* fluconazole, menée chez 245 patients, l'anidulafungine s'est révélée au moins aussi efficace que le fluconazole dans le traitement des candidémies et des candidoses invasives [17]. Le taux de succès global était de 75,6 % dans le bras traité par l'anidulafungine contre 60,2 % dans le bras fluconazole (différence de 15,4 % ; IC<sub>95</sub> : 3,9 à 27,0). Les faibles taux de candidémies persistantes rapportés sont à souligner : 6,3 % dans le groupe anidulafungine contre 14,4 % dans le groupe fluconazole. Les patients étaient stratifiés selon le score APACHE II et le compte de neutrophiles à l'inclusion ; malgré cela, la plupart des patients (97 %) n'avaient pas de neutropénie. Un peu plus de trois quarts des patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central et 70 % d'entre eux recevaient une antibiothérapie à large spectre ; le pourcentage de patients hospitalisés en réanimation n'était pas indiqué.

Ainsi, en complément de ces travaux importants, une étude menée spécifiquement en réanimation, où les patients sont à risque élevé de candidose invasive et les plus concernés par l'intérêt d'alternatives à l'amphotéricine B et au fluconazole, serait utile.

La tolérance clinique et biologique des différents antifongiques doit être prise en compte dans le choix d'une molécule. Depuis 2004, le panel des antifongiques utilisables pour le traitement des candidoses systémiques s'est enrichi de nouvelles molécules qui présentent une excellente tolérance, très supérieure à celle de l'amphotéricine B. Pour exemple, l'anidulafungine peut être prescrite chez l'insuffisant hépatique comme chez l'insuffisant rénal. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire. D'autre part, sa métabolisation ne faisant pas intervenir le système du cytochrome P450, ses interactions médicamenteuses sont extrêmement réduites, comme pour les autres échinocandines. À ce jour, l'anidulafungine montre un excellent profil de tolérance.

Ces arguments d'efficacité clinique et de bonne tolérance plaident en faveur d'une utilisation des échinocandines chez les patients les plus sévèrement atteints, comme ceux rencontrés dans les services de réanimation.

#### 4. Conclusion

La stratégie thérapeutique a évolué avec l'arrivée de nouveaux antifongiques systémiques actifs sur *Candida* sp. La prescription de nouveaux antifongiques systémiques (échinocandines) est possible dans le traitement documenté des candidémies et des infections viscérales associées à une candidémie chez des patients fragilisés, à fonction rénale et hépatique altérée ou potentiellement altérable, et lorsqu'il y a risque d'infection à *Candida* résistant au fluconazole.

## Références

- [1] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995 ; 274 : 639-44.
- [2] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999 ; 27 : 520-32.
- [3] Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman S, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS) : variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 253-8.
- [4] Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002 ; 15 : 569-74.
- [5] Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities : results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1164-70.
- [6] Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 627-30.
- [7] Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al ; Fungal Infection Network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals : secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 311-20.
- [8] Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe : results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 ; 23 : 317-22.
- [9] Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A. French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals : incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002 ; 8 : 405-12.
- [10] Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients : the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 177-86.
- [11] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 205-16.
- [12] Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients : a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 577-84.
- [13] SFAR, SPILF, SRLF. Conférence de consensus. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. 13 mai 2004. Institut Pasteur, Paris.
- [14] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 2020-9.
- [15] Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 2021-4.
- [16] Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis : a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 1519-27.
- [17] Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2472-82.