

# MEDICAMENTELE ANTIFUNGICE LA COPIL

**Prof. Dr. Valeriu Popescu**

*Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu“, București*

## REZUMAT

Lucrarea trece în revistă terapia antifungică sistemică utilizată în mod curent. Sunt trecute în revistă grupele de medicamente antifungice: macrolidele polyenice (amfotericina B și nystatin); analogii pirimidinici – 5 fluorocytosina; azolii [fluconazol, itraconazol și voriconazol și azolii în curs de experimentare (Posaconazol, Ravuconazol)]; echinocandinii [caspofungin și în curs de experimentare: micafungin și anidulafungin]. Spectrul de activitate al fiecărui medicament antifungic este prezentat în tabelul 1, iar dozele recomandate sunt prezentate în tabelul 2.

**Cuvinte cheie:** medicamente antifungice, spectrul lor de acțiune, mecanismul de acțiune, experiența clinică, farmacologie și toxicitate, copil

## ABSTRACT

### Antifungal agents in children

This review provides a brief overview of the current state of systemic antifungal therapy. Currently licensed drugs, including amphotericin B and its lipid derivatives: 5-fluorocytosine; the azoles, including fluconazole, itraconazole, and voriconazole; and a representative of the new class of echinocandin (micafungin and anidulafungin) that are likely to be licensed in the United States in the next years are also addressed. The antifungal spectra of each agent are presented on table 1, and recommended dosages are summarized on table 2.

**Key words:** antifungal agents, mechanism of action, pharmacologic and toxicities, clinical experience, children

## POLYENI: AMFOTERICINA B

### Mecanism de acțiune

Cea mai veche clasă de antifungice este aceea a macrolidelor polyenice – amfotericina și nystatinul. De la aprobarea sa inițială pentru utilizarea în clinică, în 1958, *amfotericina B deoxycholat* rămâne „gold standard“ în terapia celor mai invazive in-

fecții fungice și un medicament comparativ cu toți noii agenți antifungici introduși în terapie. Amfotericina B „se leagă“ de ergosterol, sterol major prezent în membranele citoplasmice fungice, creând canale transmembranare ce determină o creștere a permeabilității față de cationii monovalenți.

Activitatea fungicidă se consideră că este determinată de „pierderea“ elementelor nutritive esențiale din celula fungică.

### Tabelul 1

*Spectrul de activitate al agenților antifungici selectați*

Antifungicul	Utilizare clinică importantă în anumite afecțiuni determinate de agenți fungici
Amfotericina B	<i>Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Sporotrix schenckii, Candida specii (frecvent), Aspergillus, Zygomycetes, Nu: Candida lusitanae, Scedosporium, Fusarium, (Trichosporon).</i>
5-Fluorocytosine	Numai în terapie combinată pentru <i>Candida, C. neoformans,</i>
Fluconazol	Cel mai frecvent: <i>Candida, C. neoformans, B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, P. brasiliensis</i> (Nu: <i>Candida krusei, Candida glabrata, Aspergillus</i> )
Itraconazol	<i>Candida, Aspergillus, B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, P. brasiliensis</i>
Voriconazol	<i>Candida, Aspergillus, Fusarium, B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, Malassezia-speciile, Scedosporium</i> (Nu: <i>Zygomycetes; atenție: C. glabrata</i> )
Caspofungin	<i>Candida, Aspergillus</i> (Nu: <i>C. neoformans, Fusarium, Zygomycetes</i> )

Tabelul 2

Dozele de antifungice utilizate în bolile sistemice determinate de agenții fungici la copil

Clasa de medicamente	Medicamentul antifungic	Doza preferată de adult	Doza preferată de copil	Comentarii asupra dozelor utilizate la copil
Polyeni	Amfotericină B deoxycolat (Fungizone)	1-1,5 mg/kg/zi	1-1,5 mg/kg/zi	Copiii pot tolera doze mai mari decât adulții
	Amfotericină B lipid complex (Abelcet)	5 mg/kg/zi*	5 mg/kg/zi	
	Amfotericină B coloidal (Amphocil; Amphotec)	5 mg/kg/zi*	5 mg/kg/zi	
	Liposomal amfotericina B (Am Bisome)	5 mg/kg/zi**	5 mg/kg/zi	
Analogi pirimidinici	5-Fluorocytosine (Ancobon)	150 mg/kg/zi la interval de 6 h	150 mg/kg/zi repartizat în 4 prize la 6 ore	Atenție la volumul crescut pe cale orală la nou-născuți
	Fluconazol (Diflucan)	100-800 mg/kg/zi 3-6 mg/kg/zi	6-12 mg/kg/zi	Doze mai mari la copil datorită semi-vieții mai scurte; nou-născuții necesită în continuare o dozare specială
	Itraconazol (Sporanox) Voriconazol (V Fend)	200-400 mg/zi Doză inițială (de încărcare): 6mg/kg/doză x 2 ori/zi, o zi Doză de întreținere: 3-4 mg/kg/doză x 2/zi	2,5-5 mg/kg/doză x 2/zi Doză inițială (de încărcare): 6mg/kg/doză x 2 ori/zi, o zi Doză de întreținere: 4-8 mg/kg/doză x 2/zi***	Farmacocinetică lineară la copil; doza exactă pediatrică nu este determinată, dar mai mare ca la adult
Echinocandin	Caspofungin (Cancidas)	Doză inițială (de încărcare): 70 mg/m <sup>2</sup> x 4/zi, o zi Doză de întreținere: 50 mg/m <sup>2</sup> x 4/zi	Doză inițială (de încărcare): 70 mg/m <sup>2</sup> x 4/zi, o zi Doză de întreținere: 50 mg/m <sup>2</sup> x 4/zi	Doza în caz de insuficiență hepatică la copii este de 35 mg/m <sup>2</sup> x 4/zi, similară cu cea de la adult

\* Abelcet este recomandat oficial în doză de 5 mg/kg/zi; Amphocil: 3-5 mg/kg/zi;

\*\* Am Bisome, 1-5 mg/kg/zi – cele mai multe date clinice au fost obținute prin utilizarea cu aceste preparate (\*) în doză de 5 mg/kg/zi și cei mai mulți clinicieni o folosesc și preferă aceste doze înalte.

\*\*\* Doză sugerată de autor (doza pediatrică pentru voriconazol nu a fost determinată).

## Farmacologie și toxicitate

Activitatea antifungică a amfotericinei B este direct dependentă de concentrația atinsă de „drog” la sediul infecției. Amfotericina B are, de asemenea, un efect prelungit postantifungic. Astfel, activitatea antifungică persistă chiar după ce concentrația „drogului” scade sub aceea necesară „ucidării” fungului. Aceste caracteristici farmacodinamice sugerează că o singură doză zilnică de amfotericina B poate fi eficientă (Groll și colab, 2001). Deși există o relație conexasă între doza totală administrată și concentrația tisulară (Christensen și colab, 1985) nu există o evidență clinică concludentă că sunt necesare doze mai mari de 1 mg/kg/zi de amfotericină B deoxycolat pentru succesul terapiei (Denning și colab, 1996; Ellis, 2000). Concentrațiile de amfotericină în LCR sunt numai de 2% la 4% din concentrațiile serice (Luna și colab, 2000), astfel că acest drog antifungic nu este o „alegere corectă” ca monoterapie în meningita fungică. Pe lângă ergosterolul

fungic, amfotericina B leagă colesterolul din membranele celulare umane, explicând probabil toxicitatea sa (de Pauw, 2000). Formulele lipidice de amfotericină B sunt, în general, mai bine tolerate decât preparatul convențional deoxycolat, poate din cauză că lipidele stabilizează „drogul” într-o stare auto-asociată, astfel că nu mai poate interacționa cu colesterolul din membranele celulare umane (Hiemenez și colab, 1996).

Nefrotoxicitatea redusă a formulelor lipidice de amfotericină poate rezulta, de asemenea, prin „legarea” lor preferențială de lipoproteinele serice cu densitate înaltă (HDLP). HDLP legate de amfotericina B serică se pare că sunt eliberate, prin rinichi mai lent sau într-un grad mai mic, decât amfotericina B convențională care este legată de LDLP (*low density lipoproteins*) (Wasan și colab, 1994).

Cele trei formule de amfotericină B lipid- asociate oferă avantajul unei doze zilnice crescute a „drogului” de origine, o mai bună distribuție în

organele reticuloendoteliale primare (plămâni, ficat, splină) (Dismukes, 2000; Proffitt și colab, 1991) și o reducere a toxicității. FDA (*The US Food and Drug Administration*) a aprobat *Amfotericina B lipid complex* (ABLC, *Abelcet*) în decembrie 1995, amfotericin B coloidal dispersată (ABCD, *Amphocil*, *Amphotec*) în decembrie 1996 și *liposomal amphotericin B* (*L-amphotericin B*, *Am Bisome*) în august 1997 (Wong-Beringer A și colab, 1998). Studiile multicentrice asupra dozelor maxime tolerate ale L-amfotericinei B prin utilizarea dozelor de 7,5-15 mg/kg/zi au stabilit un profil farmacocinetic plasmatic non-linear cu o concentrație maximală de 10 mg/kg/zi și o nefrotoxicitate non-demonstrabilă ca limitată de doză sau de toxicitatea legată de perfuzie (Walsh și colab, 2001).

Nefrotoxicitatea amfotericinei B este în general mai puțin severă la sugari și copii decât la adulți, ca rezultat al unui *clearance* mai rapid al medicamentului la copii. Reducerea nefrotoxicității cu o formulă lipidică de Amfotericină B a fost raportată la adulți și a fost observată la copii (Sandler și colab, 2000; Walsh și colab, 1998) și nou-născuți (Al Arishi și colab, 1998). Un studiu farmacocinetic al L-amfotericinei B efectuat la 39 de copii în vârstă între 1 și 17 ani a realizat reacții adverse cu un *trend* care nu este legat de doză și o doză maximă tolerată de 10 mg/kg/zi. Aceste rezultate sunt similare rezultatelor studiilor efectuate la adulți (Walsh și colab, 2001). În general, sugarii și copiii tolerează doze mai mari de L-amfotericină B, administrată pentru o perioadă de timp mai lungă (mediana: 16 zile) (Anak, 2004).

### Experiență clinică și date pediatrice

Durata optimă a terapiei cu amfotericină B este necunoscută, dar probabil depinde de boala subiacentă, extinderea infecției fungice, dispariția neutropeniei, gradul de imunosupresie și funcția grefei după transplantare. O abordare standard a terapiei inițiale se face însă cu 1 mg/kg/zi, reducerea dozei efectuându-se în situația dezvoltării toxicității legate de medicament (Denning, 1998). Nu sunt date – în prezent – care să indice că oricare din formulele lipidice de amfotericină B sunt mai eficiente decât amfotericina B convențională (Graybill și colab, 2000; Dix și colab, 2000). Un studiu pe 56 sugari cu candidiază, ce includea 52 de sugari prematuri, nu a evidențiat nici o diferență în ceea ce privește mortalitatea sau timpul de rezoluție a candidemiei la nou-născuții ce-au primit amfotericină B convențională (34 de cazuri), L-amfotericină B (6 cazuri) sau ABCD (16 cazuri) (Linder și colab, 2003).

Decizia de prescriere a unei formule lipidice de amfotericină B trebuie să se bazeze pe potențialul de reducere a nefrotoxicității sau a toxicității legate de perfuzie, mai degrabă decât de beneficiul terapeutic anticipat (Steinbach, 2005). În studii noncomparative, ABLC (*amfotericin B lipid complex*) a fost găsit ca un agent antifungic eficient la copii. Un studiu retrospectiv pe 46 de copii tratați cu ABLC a raportat o rată de răspuns de 83% (38 de cazuri din 46), incluzând 78% (18 din 23) împotriva aspergilozei și 89% (17 din 19) împotriva candidiazei (Herbrecht și colab, 2001).

Un alt studiu care includea 40 nou-născuți prematuri (greutatea medie la naștere de 1090 g și vârsta gestațională medie de 28,4 săptămâni) notează că L-amfotericin B s-a asociat cu o rezoluție clinică la peste 70% din pacienții cu candidiază (citată de Steinbach, 2005).

Alte studii necontrolate au confirmat rata crescută de răspuns favorabilă. În trei alte studii, 21 nou-născuți din 21, 35 nou-născuți din 37 și 20 nou-născuți din 24 cu candidiază au evoluat favorabil (Juster-Reicher și colab, 2000 și 2003; Weitkamp și colab, 1998).

## ANALOGII PIRIMIDINEI: 5-FLUOROCYTOZINA

### Mecanism de acțiune

5-Fluorocytosine (5-FC, Ancoban) este un analog fluorinat al cytozinei care are activitate antimicotică, ce rezultă din rapida conversie a 5-FC în 5-fluorouracil (5-FU) în interiorul celulelor fungice susceptibile (Vernes și colab, 2000). 5-FU inhibă sinteza proteinei fungice după încorporarea în ARN fungic în locul acidului uridylic sau prin inhibiția *thymidylate sintetaza* cu inhibiția sintezei ADN-ului fungic (Vernes și colab, 2000).

O serie de lucrări raportează detaliat insuficiența monoterapiei cu 5-FC în infecțiile fungice (Young și colab, 1970). Rezistența antifungică se dezvoltă rapid în monoterapia cu 5-FC, ceea ce determină utilizarea sa numai în asociere cu alți antifungici. 5-FC totuși intensifică activitatea antifungică a amfotericinei B, în special în situs-urile anatomice în care amfotericina are o penetrație slabă, ca LCR, valvele cardiace și corpul vitros (Dennig și colab, 1990). O explicație a sinergismului amfotericinei B plus 5-FC constă în faptul că efectele permeabilizării membranei de concentrațiile joase ale amfotericinei B facilitează penetrarea 5-FC în interiorul celulei (Warnock, 1991).

## Farmacologie și toxicitate

5-FC este bine absorbit după administrarea orală (Vermes și colab, 2000). 5-FC se distribuie larg, realizând concentrații terapeutice în cele mai multe *situri* ale corpului ca LCR, corpul vitros și lichidul peritoneal, articulațiile inflamate, deoarece este cu solubilitate crescută în apă și nu se „leagă” de proteinele serice într-o proporție mare (Vermes și colab, 2000). Deseori există dificultăți tehnice pentru tratamentul cu 5-FC la nou-născuți, datorită volumului mare necesar în utilizarea formulelor orale și absenței formulelor intravenoase.

Toxicitatea 5-FC pare să fie datorată conversiei sale în 5-FU (5-fluorouracil) (Diasio și colab, 1978), care este găsit crescut în serul sanguin după doze chemoterapeutice de 5-FC. 5-FC poate exacerba mielosupresia la pacienții cu neutropenie, concentrațiile serice de 100 μg/ml sau mai mari fiind asociate cu aplazie medulară.

Concentrația serică de 5-FC trebuie monitorizată, nivelurile serice trebuie menținute la aproximativ 40-80 μg/ml.

Într-o analiză multicentrică a 194 de pacienți care au primit amfotericină B plus 5-FC pentru meningită criptococică, toxicitatea hematologică a apărut în primele 2 săptămâni de tratament la 56% din pacienți și în primele 4 săptămâni de terapie la 87% (Stamm și colab, 1987).

## Experiență clinică și date pediatrice

Combinarea amfotericină B plus 5-FC s-a demonstrat a fi mai eficientă decât amfotericina singură în tratamentul meningitei criptococice (Bennett și colab, 1979). Un studiu multicentric ulterior (Dismukes și colab, 1987) pe 194 pacienți cu meningită criptococică a concluzionat că 4 săptămâni de amfotericină B plus 5-FC a fost adecvat pentru pacienții imunocompetenți fără complicații neurologice, ca hidrocefalia. La pacienții imunocompromiși, un tratament în combinația amfotericina B plus 5-FC, timp de 6 săptămâni s-a soldat cu câteva recăderi (Dismukes și colab, 1987). Amfotericina B în combinație cu 5-FC este recomandată ca terapie inițială în meningita criptococică (Saag și colab, 2000). Acești doi agenți terapeutici sunt, de asemenea, sugerați pentru utilizare la pacienții cu meningită cu candida (Pappas și colab, 2004). Datele privind utilizarea 5-FC la copii sunt limitate.

Un studiu pe 17 cazuri de meningită cu *Candida* care a inclus 11 cazuri sub vârsta de 1 an a demonstrat ameliorarea la 15 pacienți tratați cu amfotericină B plus 5-FC (Smego și colab, 1984).

## AZOLII

### Mecanism de acțiune

Antifungii azol sunt compuși sintetici heterociclici care inhibă *lanosterolul 14 α-demethylase fungal*, care catalizează o treaptă tardivă în biosinteza ergosterolului.

Medicamentele din grupa azoli blochează demetilarea lanosterolului C-14, conducând la substituirea sterolilor metilați din membrana celulelor fungice și depleția ergosterolului. Rezultatul este o acumulare a precursorilor ce conduc la anomaliile permeabilității membranei fungice, a activității enzimei atașate de membrană și la lipsa de coordonare a sintezei chitinei (Walsh și colab, 2000; De Beule și colab, 2001).

## FLUCONAZOL

### Farmacologie și toxicitate

Fluconazolul (Diflucanul) este un triazol care a fost aprobat de FDA (*US Food and Drug Administration*) pentru tratamentul criptococozii și infecțiilor cu *Candida* în 1990. Activitatea fluconazolului este independentă de concentrație; acest drog nu crește când concentrația fungistatică este atinsă (Klepser și colab, 1997). Fluconazolul este disponibil fie pe cale orală, fie pe cale intravenoasă; fluconazolul pe cale orală are aproximativ 90% biodisponibilitate. Drogul, neschimbat, este eliminat predominant pe cale orală; metabolismul său este considerat numai pentru o minoră proporție din *clearance*-ul său (Brammer și colab, 1994). Concentrațiile sale în LCR și umoarea vitrosă este de aproximativ 80% din concentrația din sânge (Wildfeuer și colab, 1997). Fluconazolul trece în țesuturi și fluide rapid, probabil ca un rezultat al lipofilicității relativ scăzute și legăturii limitate de proteinele plasmatică. Concentrațiile fluconazolului sunt de 10-20 de ori mai înalte în urină decât în sânge și este, în particular, adecvat pentru terapia infecțiilor fungice ale tractului urinar.

Farmacocinetica fluconazolului diferă între adulți și copii. Studii farmacocinetice pe 101 sugari și copii cu vârste cuprinse între 2 săptămâni și 16 ani au demonstrat că *clearance*-ul fluconazolului este mult mai rapid la copii decât la adulți (Brammer și colab, 1994).

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică era de aproximativ 20 de ore la copii în comparație cu

adultii la care era de 30 de ore. Pentru a realiza o comparabilă expunere la „drog“, doza de fluconazol este necesar să fie aproximativ dublată la copiii peste vârsta de 3 luni la 6-12 mg/kg/zi. Volumul de distribuție al fluconazolului este mai mare și mai variabil la nou-născuți decât la sugari și copii.

Există, de asemenea o eliminare lentă a fluconazolului, totuși, cu un timp de înjumătățire mediu de 88,6 ore la naștere, ce scade la aproximativ 55 ore la vârsta de 2 săptămâni.

Nou-născuții trebuie tratați cu o doză mai mare de fluconazol pentru a compensa creșterea volumului lor de distribuție, dar frecvența dozelor este necesar să fie scăzută datorită eliminării lor lente.

În mod specific, în cursul primelor 2 săptămâni de viață, fluconazolul trebuie să fie dozat la fiecare 72 de ore; acest interval al dozelor poate fi redus la 48 de ore în cursul următoarelor 2 săptămâni de viață (Brammer și colab, 1994).

Efectele adverse ale fluconazolului sunt necunosute. Cele mai comune efecte adverse – pe un studiu pe 562 de copii – erau gastrointestinale (vărsăturile, diareea, grețurile) (7,7%) sau rash-urile cutanate (1,2%) (Novelli și colab, 1999).

### Experiența clinică și date pediatrice

Într-un studiu clinic pe 206 adulți non-neutropenici cu candidiază invazivă, rata terapiei de succes, cu 0,5-0,6 mg/kg/zi de amfotericină B (79%), a fost similară cu aceea de 400 mg/zi de fluconazol (70%) (Smego Jr și colab, 1984). Un alt studiu multicentric pe 219 pacienți adulți, cei mai mulți non-neutropenici, cu candidiază invazivă, a constatat că pacienții tratați cu o combinație de fluconazol și amfotericină B (n = 112) a demonstrat că nu există nici o diferență în comparație, cu pacienții tratați numai cu fluconazol (n = 107) (Rex și colab, 2003). O concluzie definitivă privind beneficiul combinației terapiei candidiazei este neprobabilă (Steinbach, 2005).

Fluconazolul evaluat, de asemenea, pentru profilaxie antifungică, determină o reducere semnificativă statistic în incidența colonizării fungice (22% versus 60%) și o scădere în dezvoltarea infecției fungice invazive (0% versus 20%) (Kaufman și colab, 2001).

## ITRACONAZOL

Intrat în uzul clinic în 1990, Itraconazolul (Sporanox) este limitat ca indicație antifungică prin absența unei formule de administrare parenterală, absorbție orală neregulată la pacienții cu risc crescut și frecvența interacțiune cu alte medicamente.

## Farmacologie și toxicitate

Itraconazolul are un volum mare de distribuție și se acumulează în țesuturi (De Beule și colab, 2001); acest antifungic nu este ferm absorbit din tractul gastrointestinal și are o legare „înaltă“ de proteine (Groll și colab, 2001). Antagoniștii receptorului H<sub>2</sub> pot determina scăderea absorbției drogului, în timp ce băuturile acide (*cola* sau *sucul de afine*) pot intensifica absorbția. Administrarea formulilor în capsule cu alimente crește absorbția, iar suspensia orală este mai bine absorbită pe stomacul gol (Luna și colab, 2000). Eliminarea itraconazolului este, în principal, hepatică; nu este necesară ajustarea dozei în prezența funcției renale afectate (De Beule și colab, 2001). Concentrația serică a itraconazolului este mult mai joasă la copii decât la adulți după administrarea soluției orale. Aceasta este, în special, adevărată la copiii sub vârsta de 5 ani (Groll și colab, 2002). Copiii necesită de obicei două doze pe zi, în timp ce adulții necesită o singură doză pe zi. Itraconazolul este bine tolerat. Grețurile și vărsăturile apar în aproximativ 10% din cazuri, iar creșterea transaminazelor serice apare în 5% (Tucker și colab, 1990). La adulți s-au descris cazuri rare de cardiomiopatie, situație nesemnălată la copii. Itraconazolul este un inhibitor potent al cytochromului enzimic CY<sub>3</sub>A<sub>4</sub> și poate determina importante interacțiuni medicamentoase. Utilizarea anterioară sau simultană a rifampicinei, fenitoiniei, carbamazepinei și fenobarbitalului trebuie evitată, iar utilizarea concomitentă cu ciclofosamidă trebuie contraindicată (Marr și colab, 2004).

### Experiență clinică și date pediatrice

Itraconazolul este, în mod curent, mai indicat ca agent profilactic decât ca un agent terapeutic. În acest scop poate fi mai superior decât fluconazolul. Profilaxia cu itraconazol și fluconazol au o eficacitate similară la pacienții cu transplant de ficat (Winston și colab, 2002). Itraconazolul s-a demonstrat că are acțiune profilactică la pacienții infectați cu HIV.

## VORICONAZOL

Voriconazol (V Fend) este un triazol de generația a doua și un derivat sintetic al fluconazolului. Voriconazolul combină spectrul larg al activității antifungice a itraconazolului cu creșterea biodisponibilității fluconazolului. El este antifungic împotriva *Aspergillus* și fungistatic împotriva speciilor de *Candida* (Manavathu și colab, 1998, 2000; Sabo și colab, 2000).

## Farmacologie și toxicitate

Metabolismul voriconazolului este nonlinear la adulți; în contrast, eliminarea voriconazolului pare a fi linear la copii după doze de 3 mg/kg și 4 mg/kg la 12 ore interval (Walsh și colab, 2004).

Copiii necesită doze mai mari de voriconazol decât adulții pentru a realiza concentrații serice similare în o perioadă de timp similară. Dozele pediatrice de 11 mg/kg administrate la 12 ore interval sunt aproximativ bioechivalente cu dozele administrate la adulți de 4 mg/kg la 12 ore interval (Walsh și colab, 2004). Dozele corecte la copii sunt necunoscute, dar se pare că sunt mai mari decât cele utilizate la pacienții adulți. Utilizarea dozelor de voriconazol de la adult la copii poate determina o insuficiență clinică la copii.

După absorbția orală aproape completă, voriconazolul este metabolizat de ficat. Ca rezultat al unei mutații punctuale a genei codante CYP<sub>2C19</sub>, unii pacienți sunt metabolizatori mai „slabi” și alții mai „puternici” (Goldstein și colab, 1994). Aproximativ 5-7% din albi și 20% din asiaticii non-indieni au o deficiență în expresia acestei enzime (CYP<sub>2C19</sub>). Ca rezultat, nivelul voriconazolului este de 4 ori mai mare la acești subiecți decât la subiecții homozigoți care metabolizează drogul mai extensiv (Johnson și colab, 2003).

Efectele adverse principale ale voriconazolului includ tulburările vizuale dependente de doză (creșterea vederii strălucitoare, vedere neclară) (Lazarus și colab, 2002) la o 1/3 din pacienții tratați, creșterea transaminazelor hepatice cu creșterea dozelor (Stone și colab, 2001; Tan și colab, 2001) și, ocazional, reacții cutanate, probabil secundar fotosensibilizării (Denning și colab, 2001). Interacțiunile voriconazolului cu alte medicamente poate fi problematică. Utilizarea concomitentă cu *tacrolimus* este contraindicată deoarece concentrațiile imunosupresorului pot fi crescute de 2 ori până la 10 ori (Venkataramanan și colab, 2002; Wood și colab, 2001).

## Experiență clinică și date pediatrice

*Voriconazolul* este statistic superior *amfotericinei B deoxycholate* în terapia aspergilozei. O serie de studii clinice (*prospective clinical trial; studii multicentrice open-label*) efectuate pe grupuri de pacienți cu aspergiloză invazivă (Herbrecht și colab, 2002; Denning și colab, 2002) au dus la concluzia că *voriconazolul* este preferat *amfotericinei B deoxycholate*.

*Voriconazolul* este eficient, de asemenea, în tratamentul infecțiilor cu *Candida*.

## Azoli în experimentare: posaconazol și ravuconazol

*Posaconazolul* este un triazol de generația a doua care este strâns legat de itraconazol; acest agent antifungic este eficient *in vitro* împotriva *Aspergillus* și are semi-viață de cel puțin 18-24 de ore la om (Walsh și colab, 2000; Ernst, 2001). Prezent, numai ca o formulă pe cale orală, posaconazolul este disponibil/utilizabil în practica pediatrică. În studii multicentrice la pacienți refractari la alți agenți antifungici, posaconazolul s-a demonstrat a fi eficient și bine tolerat (Hachem și colab, 2000). Experiența cu posaconazolul la copii este încă limitată.

*Ravuconazolul* este structurat similar fluconazolului și voriconazolului; el are 47% până la 74% biodisponibilitate cu o farmacokinetică lineară și are o semi-viață lungă, de aproximativ 100 de ore (Olsen și colab, 2000). Profilul de securitate al acestui fungicid este similar cu cel al fluconazolului (Beale și colab, 2001). Nu sunt disponibile încă date privind performanțele acestui drog fungicid la copii.

## ECHINOCANDINE

### Mecanism de acțiune

Recent a fost descoperită o nouă clasă de antifungice – *echinocandinele*. Acești agenți antifungici interferă cu biosinteza peretelui celular prin inhibiție non-competitivă a syntazei 1,3-β-D-glucan, o enzimă prezentă în fungi, dar absentă în celulele mamiferelor (Walsh și colab, 2000; Ernst, 2001). 1,3-β-glucan, un polizaharid esențial al peretelui celular, realizează integritatea structurală a peretelui celulei fungice (Bartizah și colab, 1997; Kurtz și colab, 1997). Echinocandini au acțiune fungicidă asupra *Candida* și fungistatică asupra *Aspergillus* (Graybill, 2001). Acești agenți antifungici nu sunt metabolizați prin sistemul citocrom enzimă, ci prin o prezumată O-metiltransferază, micșorând unele interacțiuni ale drogului și efectele adverse observate prin utilizarea azolilor.

## CASPOFUNGIN

### Farmacologie și toxicitate

Caspofungin (Cancidas) este un fungicid semisintetic derivat al pneumocardin B<sub>0</sub>, un produs natural. Caspofungin are o farmacokinetică lineară, este excretat principal prin ficat, are o semi-viață beta-fază de 9-10 ore (Stone și colab, 2002) și este bine tolerat.

Caspofungin nu este metabolizat prin sistemul citocrom izoenzimă (Hoang, 2001) și în prezent nu este cunoscută doza maximă tolerată și nici

durata maximală a toxicității terapiei. Creșterile concentrației plasmatice ale caspofunginului sunt observate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și o reducere a dozei la adulți de la 50 mg la 35 mg/zi după o doză de încărcare standard de 70 mg/zi este recomandată în această situație.

Studiul farmacocinetic efectuat pe 39 de pacienți în vârstă între 2 și 17 ani a stabilit dozele pediatrice la: 70 mg/m<sup>2</sup> în 4 prize/zi (la copiii cu insuficiență hepatică doza de caspofungin este redusă la 35 mg/m<sup>2</sup> în 4 prize/zi).

Semi-viața caspofunginului este aproximativ cu 1/3 mai mică la copii față de adulți. Deoarece 1,3-β glucan este o țintă selectivă prezentă numai în perețele celulelor fungice și nu în celulele mamiferelor, caspofunginul are puține efecte adverse (Bartizal și colab, 1997). Caspofunginul nu determină o mielotoxicitate sau nefrotoxicitate (Sable și colab, 2002). Concentrația plasmatică a tacrolimusului este redusă cu aproximativ 20% când este coadministrat cu caspofungin, dar tacrolimusul nu modifică farmacocinetica caspofunginului (Stone și colab, 2001). Cyclosporina crește concentrația caspofunginului cu aproximativ 35%, dar concentrația plasmatică a cyclosporinei nu este alterată de coadministrarea de caspofungin (Keating și colab, 2001).

### Experiență clinică și date pediatrice

Într-un studiu central care a impus aprobarea FDA, 56 de adulți cu aspergiloză acută invazivă au primit caspofungin ca terapie „salvatoare“ după o terapie anterioară de peste o săptămână fără rezultate favorabile sau după dezvoltarea unei nefrotoxicități semnificative. Peste 40% dintre acești pacienți au avut un răspuns favorabil la terapie (Maertens și colab, 2000).

Un studiu comparativ între rezultatele obținute cu caspofungin și amfotericină B la 224 adulți cu candidiază invazivă evidențiază un răspuns favorabil la caspofungin în 73,4%, în raport cu răspunsul la amfotericină B. Caspofunginul este mai eficient decât amfotericina B împotriva tuturor speciilor de *Candida*.

### Echinocandinele experimentale: micafungin și anidulafungin

*Micafungin* este un compus lipopeptidic echinocandin (Mikamo și colab, 2000; Hatano și colab, 2002) cu o semi-viață de aproximativ 12 ore. Ca și alte echinocandine, micafungin este cu acțiune fungicidă împotriva *Candida* și fungistatică față de *Aspergillus* (Tawara și colab, 2000). Concentrația cea mai înaltă a drogului este detectată în plămâni, urmat de ficat, splină și rinichi. Micafungin este

nedetectabil, în LCR, dar niveluri joase sunt depistate în țesutul cerebral, coroidă, corpul vitros, dar nu în umoarea apoasă a ochiului (Grool și colab, 2001).

O serie de studii pediatrice asupra *micafungin* au fost efectuate. Astfel, la mării prematuri (cu greutate între 500 și 1000 g – o prima categorie) s-a constatat că semi-viața serică (*serum half-life*) era mai scurtă și *clearance*-ul mai rapid.

Astfel la nou-născuții cu greutatea la naștere între 500-1000 g semi-viața este de 5,5 ore cu un *clearance* de 97,3 ml/h/kg. La nou-născuții cu greutatea peste 1000 g, semi-viața crește la 8 ore, în timp ce *clearance*-ul scade la 55,9 ml/h/kg. Aceste date sunt diferite la copilul între 2 și 8 ani, la care semi-viața este de 12 ore și *clearance*-ul mai scăzut, 32,2 ml/h/kg (Heresi și colab, 2003).

Un studiu asupra micafunginului în asociere cu un al doilea agent antifungic la copii și adulți – recipienți de transplant de măduvă osoasă – cu aspergiloză invazivă a evidențiat, în general, un răspuns parțial sau complet la aproximativ 40% (Ratanatharathorn și colab, 2002).

Un studiu ce compară profilaxia la 882 de recipienți de transplant medular a evidențiat că micafunginul este mai efektiv în prevenția micozelor și mold-infecțiilor (80%) decât fluconazolul (73,5%) (van Burik și colab, 2004). Alte studii au demonstrat eficacitatea micafungin-ului în terapia primară a candidiazei esofagene (Suleiman și colab, 2002) și ca terapie salvatoare la pacienții care prezintă absența răspunsului la prima linie antifungică (Ullmann și colab, 2003).

*Anidulafungin* este un *antifungic terphenyl – substituted semisintetic*, derivat din echinocandin B, un produs fungic lipopeptidic (Zhanel și colab, 1997). Acest antifungic are o farmacocinetică lineară (Ernst, 2001) cu semi-viața cea mai lungă din toate echinocandinele (aproximativ 18 ore) (Chiou și colab, 2000; Lucas și colab, 1996).

Activitatea sa *in vitro* este similară cu aceea a altor echinocandine (Petraitis și colab, 1998). Nici insuficiența renală în stadiul terminal nici dializa nu alterează farmacocinetica anidulafungin (Thye și colab, 2002). Concentrațiile tisulare după doze multiple de anidulafungin sunt mai mari în plămâni și ficat, urmate de splină și rinichi, cu concentrații măsurabile în țesutul cerebral.

Un studiu pe 601 pacienți cu candidiază esofagiană ce compară rezultatele terapiei cu anidulafungin și fluconazol pe cale orală evidențiază rate de succes endoscopice similare, ce depășesc 95% (Krause și colab, 2004).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Al Arishi H, Frayha HH, Kalloghlian A et al** – Liposomal amphotericin B in neonates with invasive candidiasis. *Am J Perinatol*, 1998, 15, 643-648.
2. **Anak S** – Safety and efficacy of ambisome in patients with fungal infections: a post marketing multicentre surveillance study in Turkey. In: Focus on fungal infections 14. New Orleans, Imedex, 2004 (Abstract 2).
3. **Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK et al** – In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743, 872). *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41, 2326-2332.
4. **Beale M, Queiroz – Telles F, Banhegyi D et al** – Randomized, double-blind study of the safety and antifungal activity of ravuconazole relative to fluconazole in esophageal candidiasis. In: *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, 2001. Abstract J – 1621.
5. **Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ et al** – A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 1979, 301, 126-128.
6. **Braamer KW, Coates PE** – Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994, 13, 325-329.
7. **Chiou CC, Groll AH, Walsh TJ** – New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer. *Oncologist*, 2000, 5, 120-135.
8. **Christensen KJ, Bernard EM, Gold JWM et al** – Distribution and activity of amphotericin B in humans. *J Infect Dis*, 1985, 152, 1037-1043.
9. **De Beule K, Van Gestel J** – Pharmacology of itraconazole. *Drugs*, 2001, 61, 27-37.
10. **Denning DW** – Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 1998, 26, 781-805.
11. **Denning DW, Griffiths CEM** – Muco-cutaneous retinoid – effects and facial antifungal agent voriconazole. *Clin Dermatol*, 2001, 26, 648-653.
12. **Denning DW, Riband P, Milpied N et al** – Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 2002, 34, 563-571.
13. **Denning DW, Stevens DA** – Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. *Rev Infect Dis*, 1990, 12, 1147-1200.
14. **de Pauw BE** – New antifungal agents and preparations. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16, 147-150.
15. **Diasio RB, Lakings DE, Bennett JE** – Evidence for conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in humans: possible factor in 5-fluorocytosine clinical toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 14, 903-908.
16. **Dismukes WE** – Introduction to antifungal agents. *Clin Infect Dis*, 2000, 30, 653-657.
17. **Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA et al** – Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four compared with six weeks. *N Engl J Med*, 1987, 317, 334-341.
18. **Dix SP, Andriob VT** – Lipid formulations of amphotericin B. *Curr Clin Top Infect Dis*, 2000, 20:1-23.
19. **Ellis M** – Amphotericin B preparations: a maximum tolerated dose in severe invasive fungal infections? *Transplant Infect Dis*, 2000, 2, 51-61.
20. **Ernst EJ** – Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy*, 2001, 21, 165 S-175 S.
21. **Goldstein JA, de Moraes SMF** – Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics*, 1994, 4, 285-299.
22. **Graybill JR** – The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: will they live up to their promise? *Int J Clin Pract*, 2001, 55, 633-638.
23. **Graybill JR, Tollemar J, Torres-Rodriguez JM et al** – Antifungal compounds: controversies, queries and conclusions. *Med Mycol*, 2000, 38, 323-333.
24. **Groll AH, Gullick BM, Petraitiene R et al** – Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45, 596-600.
25. **Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ** – Antifungal pharmacodynamics: concentration – effect relationship *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacotherapy*, 2001, 21, 133 S-148 S;
26. **Groll AH, Wood L, Roden M et al** – Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46, 2554-2563.
27. **Hachem RY, Raad II, Afif CM et al** – An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infection refractory to or intolerant to standard therapy. In: *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario, 2000. Abstract 1109.
28. **Hatano K, Morishita Y, Nakay T et al** – Antifungal mechanism of FK 463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* *J Antibiot* (Tokyo), 2002, 55, 219-222.
29. **Herbrecht S, Auvrignon A, Andres E et al** – Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2001, 20, 77-82.
30. **Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al** – Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002, 347, 408-415.
31. **Heresi GP, Gerstmann DR, Blumer JL et al** – Pharmacokinetic study of micafungin in premature neonates. Presented at: *Pediatric Academic Society Meeting*. Seattle, 2003. Abstract 83.
32. **Hiemenez JW, Walsh TJ** – Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis*, 1996, 22, S133-144.
33. **Hoang A** – Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health – Syst Pharm*, 2001, 58, 1206-1214.
34. **Johnson LB, Kauffman CA** – Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*, 2003, 36, 630-637.
35. **Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M et al** – High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22, 603-607.
36. **Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder D et al** – Liposomal amphotericin B (Am Bisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birthweight infants. *Infection*, 2000, 28, 223-226.
37. **Kaufman D, Boyle R, Hazen KC et al** – Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*, 2001, 345, 1660-1666.
38. **Keating GM, Jarvis B** – Caspofungin. *Drugs*, 2001, 61, 1121-1129.
39. **Klepser ME, Wolfe EJ, Jones RN et al** – Antifungal pharmacodynamics characteristics of fluconazole and amphotericin B tested against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41, 1392-1395.
40. **Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C et al** – A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39, 770-775.
41. **Kurtz MB, Douglas CM** – Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. *J Med Vet Mycol*, 1997, 35, 79-86.
42. **Lazarus HM, Blummer JL, Yanovich S et al** – Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42, 395-402.
43. **Linder N, Klinger G, Shalit I et al** – Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B products. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52, 663-667.
44. **Lucas R, De Sante K, Hatcher B et al** – LY 303366 single dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. In: *Program and abstracts of the 36th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996. Abstract F-50.
45. **Luna B, Drew RH, Perfect JR** – Agents for treatment of invasive fungal infections. *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33, 277-299.
46. **Maertens J, Raad I, Sable C et al** – Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin, amphotericin B lipid formulations, or azoles. In: *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario, 2000. Abstract J-1103.
47. **Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH** – Organism – dependent fungicidal activity of azoles. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42, 3018-3021.
48. **Manavathu EK, Cutright JL, Loebenberg D et al** – A comparative study of the *in vitro* susceptibilities of clinical and laboratory – selected resistant isolates of *Aspergillus ssp.* to amphotericin B, itraconazole,

- voriconazole, and posaconazole (SCH<sub>56592</sub>). *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46, 229-234.
49. **Marr KA, Leisenring W, Crippa F et al** – Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*, 2004, 103, 1557-1559.
  50. **Mikamo H, Sato Y, Tamaya T** – In vitro antifungal activity of FK 463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46, 485-487.
  51. **Novelli V, Holzel H** – Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43, 1955-1960.
  52. **Olsen SJ, Mummaneni V, Rolan P et al** – Ravuconazole single ascending oral dose study in healthy subjects. In: *Program and abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario, 2000. Abstract 838.
  53. **Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al** – Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38, 161-189.
  54. **Petratits V, Petraitiene R, Groll AH et al** – Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY<sub>303366</sub>, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42, 2898-2905.
  55. **Proffitt RT, Satorius A, Chiang SM et al** – Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (Am Bisome) in rodents. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 28, 49-61.
  56. **Ratanatharathorn V, Flynn R, van Burik JA et al** – Micafungin in combination with systemic antifungal agents in the treatment of refractory aspergillosis in bone marrow transplant patients. In: *Program and abstracts of the American Society of Hematology, 44<sup>th</sup> Annual Meeting*, Philadelphia, 2002. Abstract 2472.
  57. **Rex JH, Pappas PG, Karachmer AW et al** – A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole + amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (10), 1221-1228.
  58. **Saag MS, Graybill JR, Larsen RA et al** – Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*, 2000, 30, 710-718.
  59. **Sable CA, Nguyen B-YT, Chodakewitz JA et al** – Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transplant Infect Dis*, 2002, 4, 25-30.
  60. **Sabo JA, Abdel-Rahman SM** – Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother*, 2000, 34, 1032-1043.
  61. **Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I et al** – Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 22, 242-246.
  62. **Schmitt HJ** – New methods of delivery of amphotericin B. *Clin Infect Dis*, 1993, 17, S 501-506.
  63. **Smego Jr RA, Perfect JR, Durack DT** – Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida meningitis*. *Rev Infect Dis*, 1984, 6, 791-801.
  64. **Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE et al** – Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med*, 1987, 83, 236-242.
  65. **Steinbach WJ** – Antifungal agents in children. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 895-915.
  66. **Stone J, Holland S, Li S et al** – Effect of hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of caspofungin. In: *Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, IL, Abstract A-14, p. 45.
  67. **Stone J, Holland S, Wickersham P et al** – Drug interactions between caspofungin and tacrolimus. In: *Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, 2001. Abstract A-13.
  68. **Stone J, Holland S, Wickersham P et al** – Single – and multiple – dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46, 739-745.
  69. **Suleiman J, Della Negra M, Llanos-Cuentas A et al** – Open label study of micafungin in the treatment of esophageal candidiasis. In: *Program and abstracts of the 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Diego, 2002. Abstract M-892.
  70. **Tan KKC, Brayshaw N, Oakes M** – Investigation of the relationship between plasma voriconazole concentrations and liver function test abnormalities in therapeutic trials. In: *Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, 2001. Abstract A-18, p. 46.
  71. **Tawara S, Ikeda F, Maki K et al** – *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK 463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44, 57-62.
  72. **Thye D, Marbury T, Kilfoil G et al** – Anidulafungin: pharmacokinetics in subjects receiving hemodialysis. In: *Program and abstracts of the 42<sup>nd</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Diego, 2002. Abstract A-1390.
  73. **Tucker RM, Haq Y, Denning DW et al** – Adverse events associated with intracranial voriconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother*, 1990, 26, 561-566.
  74. **Ullmann AJ, Van Burik JA, McSweeney O et al** – An open phase II study of the efficacy of micafungin (FK463) alone and in combination for the treatment of invasive aspergillosis in adults and children. In: *13<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Glasgow, UK, 2003. Abstract 0-400.
  75. **Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE et al** – 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.
  76. **Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T et al** – Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46, 3091-3093.
  77. **Vermes A, Guchelaar HJ, Danker J** – Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46, 171-179.
  78. **Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P et al** – Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (Am Bisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerate dose study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45, 3487-3496.
  79. **Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T et al** – Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single – or multiple – dose administration. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48, 2166-2172.
  80. **Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C et al** – Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 18, 702-708.
  81. **Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E et al** – New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol*, 2000, 38, 335-347.
  82. **Warnock DW** – Amphotericin B: an introduction. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 28, 27-38.
  83. **Wasan KM, Rosenblum MG, Cheung L et al** – Influence of lipoproteins on renal cytotoxicity and antifungal activity of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38, 223-227.
  84. **Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R et al** – *Candida* infection in very low birth-weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B (Am Bisome). *Infection*, 1998, 26, 11-15.
  85. **Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF et al** – Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy and *in vitro* susceptibility. *Mycoses*, 1997, 40, 259-265.
  86. **Winston DJ, Busuttill RW** – Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*, 2002, 74, 688-694.
  87. **Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ** – Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*, 1998, 27, 603-618.
  88. **Wood N, Tan K, Allan R et al** – Effect of voriconazole on pharmacokinetics of tacrolimus. In: *Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, 2001. Abstract A-20.
  89. **Zhanell GG, Karlowy JA, Harding GA 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, 863-865.
  90. **Young RC, Bennett JE, Vogel CL et al** – Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine*, 1970, 49, 147-173.