

ARTICLES

Neonatology

Echinocandin Use in the Neonatal Intensive Care Unit

Kelly E Caudle, Amanda G Inger, Dawn R Butler, and P David Rogers

The incidence of invasive fungal infections in neonatal intensive care units (NICUs) has increased dramatically over the past few decades, partly due to the increased survival rates of preterm neonates.¹ Furthermore, advances in medical technology and drug therapy, such as central vascular catheters, broad-spectrum antibiotics, and parenteral nutrition, predispose these already immunocompromised patients to fungal infections.² The majority of fungal infections in preterm neonates are caused by *Candida* spp.³ *Candida* spp. are commensal organisms and generally cause infections only in immunocompromised individuals. With the diminished immune system of preterm infants and the aforementioned risk factors, *Candida* spp. can disseminate to the bloodstream.⁴

Early diagnosis and the appropriate treatment are important factors in successful management of invasive fungal infections.⁵ Unfortunately, blood cultures, the current gold standard for diagnosis of candidiasis, demonstrate low sensitivity and there are reporting delays of approximately 48-72 hours. Furthermore, dissemination can occur in almost every end-organ, including the central nervous system (CNS), where neurodevelopmental sequelae are severe and frequent.⁶ In neonates, neurodevelopmental outcomes have been related to the timing of the initiation of antifungal

OBJECTIVE: To evaluate the literature regarding the use of echinocandins to treat invasive fungal infections caused by *Candida* spp. in patients in the neonatal intensive care unit.

DATA SOURCES: Literature retrieval was accessed through MEDLINE (Jan 2000-September 2011) using the search terms echinocandin, caspofungin, micafungin, anidulafungin, and neonate with limits for age group (ie, birth to 1 month). Reference citations from identified articles were also reviewed.

STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION: Relevant information on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of echinocandins in neonates was selected. Prospective studies, retrospective studies, and case series in English identified from MEDLINE were evaluated.

DATA SYNTHESIS: Neonates, especially preterm neonates, have many risk factors that predispose them for invasive fungal infections caused by *Candida* spp. To date, the only antifungals recommended for use in neonates for treatment of candidiasis are amphotericin B (deoxycholate or a lipid formulation) and fluconazole; however, the toxicities associated with amphotericin B and resistance of certain *Candida* spp. to fluconazole limit their use in neonates. There is a need for a broad-spectrum antifungal agent with limited toxicity for use in this patient population. The echinocandins may represent such a class of antifungals. To date, micafungin is the most studied echinocandin in the neonatal population, followed by caspofungin; however, studies evaluating their efficacy and pharmacokinetic parameters in neonates are few.

CONCLUSIONS: Although studies suggest that the echinocandins may have a favorable safety profile, the lack of pharmacokinetic data and standardized study designs limit current recommendations of use of echinocandins as first-line agents in neonates in the treatment of fungal infections. However, if an echinocandin is to be used in this population, the data presented in this review suggest the use of micafungin over the other echinocandins, and higher doses of micafungin (10-15 mg/kg/day) should be used when central nervous system involvement is suspected.

KEY WORDS: caspofungin, echinocandin, infant, micafungin, neonate, NICU.

Ann Pharmacother 2012;46:xxxx.

Published Online, 20 Dec 2011, *theannals.com*, DOI 10.1345/aph.1Q346

therapy, showing improved neurodevelopment where antifungal therapy was started earlier.⁷ Thus, timely initiation of the most effective antifungal agent available is warranted to minimize dissemination of *Candida* spp. to other organs. Although *C. albicans* and *C. parapsilosis* are respon-

Author information provided at end of text.

theannals.com

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2012 January, Volume 46 ■
Copyright © 2011 by Harvey Whitney Books Company. All rights reserved.

KE Caudle et al.

sible for the majority of candidiasis in the NICU, over the past 2 decades there has been an increase in the incidence of other non-albicans *Candida* spp.⁸ Therefore, the antifungal drug must have broad-spectrum activity against all *Candida* spp., including non-albicans species such as *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, and *C. krusei*.

To date, amphotericin B deoxycholate or lipid formulation is the mainstay of therapy for neonates with candidiasis, especially in NICUs that use prophylactic fluconazole.⁹ Amphotericin B is active against most neonatal *Candida* spp., and the incidence of nephrotoxicity is lower in neonates compared with that in adults.¹⁰ Fluconazole is the recommended alternative to amphotericin B. However, both of these drugs have properties that may limit their use in a preterm neonate. Amphotericin B deoxycholate causes electrolyte wasting, while fluconazole is poorly active against some *Candida* spp., such as *C. glabrata* and *C. krusei*.¹ Furthermore, some NICUs use fluconazole prophylactically for prevention of fungal infections, making fluconazole inadequate for the treatment of such infections in these units.

In 2001, the Food and Drug Administration (FDA) approved caspofungin, an echinocandin, for use in adults. Echinocandins act by inhibiting 1,3- β -D-glucan synthase, which is responsible for the formation of 1,3- β -D-glucan, an essential component of the fungal cell wall. This compromises fungal cell wall integrity, leading to fungal cell death. Micafungin and anidulafungin, 2 other echinocandins, were approved in 2005 and 2006, respectively. However, only caspofungin has been FDA-approved for pediatric use in children 3 months of age and older. Echinocandins are active against most *Candida* spp., including species with higher minimum inhibitory concentrations (MICs) to fluconazole.¹¹ Conversely, *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii*, which are generally susceptible to fluconazole, demonstrate up to 100-fold higher MICs to echinocandins than do other *Candida* spp.¹¹ As *C. parapsilosis* is the second most frequently isolated *Candida* spp. in the NICU, this is of significant concern.^{12,13} Moreover, there are few pharmacokinetic, efficacy, and safety data available in this population. In January 2010, VandenBussche and Van Loo published a review of the literature on use of echinocandins in the broader pediatric population and included a thorough overview of echinocandin mechanism of action, activity, and pharmacodynamics.¹⁴ Our review includes additional studies (including case reports) and focuses only on the neonatal population. The available pharmacokinetic and clinical data pertaining to echinocandins and their potential role in the NICU are discussed.

Data Sources

A literature search of MEDLINE (January 2000-September 2011), using the search terms echinocandin,

caspofungin, micafungin, anidulafungin, and neonate, with limits for age group (ie, birth to 1 month) was conducted. Five studies addressing the pharmacokinetics of echinocandins (caspofungin, 1; micafungin, 3; and anidulafungin, 1) were identified. Only 1 prospective study evaluating efficacy of micafungin was found. Also included are several case reports of use of caspofungin and micafungin in this population. Reference citations from identified articles were also reviewed. Table 1 summarizes these studies.

Pharmacokinetic Studies

As a class, the echinocandins have low bioavailability and high protein-binding properties.¹⁵ They distribute well into tissues, including in the lung, liver, and spleen, but demonstrate minimal penetration into the CNS and eye.¹⁵ Results from previous studies have suggested that echinocandins have a shorter half-life and faster clearance in younger children than in adults.^{16,17} The rate-limiting step of clearance of echinocandins is not dependent on cytochrome P450 metabolism or renal excretion. Instead, clearance of caspofungin and micafungin is dependent on the rate of distribution of drug from plasma into hepatocytes, where it is degraded slowly by hydrolysis and *N*-acetylation.¹⁸ Conversely, anidulafungin is eliminated almost exclusively by slow chemical degradation in bile. Explanations of age-dependent clearance could be differences in hepatic transporters expression, relative blood flow rates, organ sizes, and protein binding. Also of concern is the fact that neonates are at higher risk for fungal CNS involvement. Higher systemic drug exposure is required to achieve effective drug concentrations within the CNS. Although micafungin entered the market later than caspofungin, micafungin pharmacokinetics in neonates have been described to a greater extent.

CASPOFUNGIN

To date, there has been only 1 pharmacokinetic study of caspofungin conducted in neonates. Sáez-Llorens et al.¹⁹ conducted the only prospective study of caspofungin to obtain caspofungin plasma concentrations for neonates and infants younger than 3 months receiving amphotericin B (deoxycholate or a lipid preparation) because of documented or suspected invasive *Candida* infections. There were 2 panels: panel A (n = 6) received only 1 dose of caspofungin while panel B (n = 12) received the same caspofungin dose daily for at least 4 days (mean duration 8.7 days); all patients (chronological ages: 1-11 weeks; gestational ages: 24-41 weeks; weight: 0.68-3.8 kg) received intravenous caspofungin 25 mg/m² once daily infused over 1 hour. The pharmacokinetic profile of neonates receiving 25 mg/m² daily was similar to that of adults receiving 50 mg/day and

older children receiving 50 mg/m² daily. Furthermore, there was a similar or lower peak and a higher serum trough concentration in the neonates than in adults and older children. The authors concluded that neonates have slightly reduced clearance of caspofungin compared with

that of adults and older children. Although the patients enrolled in the study spanned a broad range of weights and ages, there was an insufficient number of patients to enable investigators to derive caspofungin dosing recommendations from these data.

Table 1. Echinocandin Pharmacokinetic and Efficacy Data in Neonates

Reference	Design	Pts.	Regimen	Outcome
Sáez-Llorens (2009) ¹⁹	Caspofungin PK P, OL, multinational, noncomparative	18 preterm infants (mean PNA 4.6 wk) weighing ≥500 g with culture positive or suspected invasive <i>Candida</i> infection	Panel A: single dose of 25 mg/m ² (n = 6) Panel B: 25 mg/m ² for 4-28 days (n = 12)	Plasma concentration similar to that in adults receiving 50 mg/day; no adverse events reported
Odio (2004) ²⁷	Caspofungin efficacy P, case series	1 term, 9 preterm neonates (means: BW 1500 g; GA 33 wk; PNA 44 days)	1 mg/kg/day for 2 days, 2 mg/kg/day (cumulative dose 20-56 mg/kg)	Positive culture cleared in 3-7 days; no adverse events reported
Natarajan (2005) ³⁰	Caspofungin efficacy R, case series	12 preterm infants (medians: BW 727 g; GA 27 wk); 1 term neonate	1 mg/kg/day in combination with amphotericin B (loading dose 1.5 mg/kg in 5 pts.)	Positive culture cleared in 1- 21 days (median 3 days); thrombophlebitis (n = 1); hypokalemia (n = 2); elevated liver enzymes (n = 4)
Heresi (2006) ²⁰	Micafungin PK Phase 1, single-dose, MC, OL, sequential doses	18 preterm infants (means: GA 26.4; PNA 5.9 wk) weighing >1000 g and 5 preterm infants weighing 500-1000 g receiving systemic antifungal therapy	Single dose of 0.75, 1.5, or 3 mg/kg (n = 6 each group)	>1000 g: shorter t _{1/2} , increased clearance vs older children; <1000 g: shorter t _{1/2} than >1000 g group; no serious adverse events
Smith (2009) ²¹	Micafungin PK SC, OL, repeated dose	12 preterm neonates (medians: BW 775 g; GA 27 wk; mean: PNA 2.3 wk); clinical suspicion of serious systemic infection	15 mg/kg/day for 5 days	Plasma concentration similar to that in adults receiving 5 mg/kg/day; no adverse events reported
Benjamin (2000) ²²	Micafungin PK P, MC, OL, repeat dose	13 preterm neonates (medians: GA 25 wk; PNA 18 days); suspected systemic infection	Regimen 1 (>1000 g): 7 mg/kg/day (n = 7); regimen 2 (<1000 g): 10 mg/kg/day (n = 6) for >4 days	Exposure levels adequate for CNS coverage; no adverse events
Queiroz-Telles (2008) ²⁵	Micafungin efficacy R, DB, comparator control MC; subset of larger study in adults and pediatric pts.	Age: <16 years with clinical signs of systemic <i>Candida</i> infection or positive culture; 7 preterm neonates <4 wk	Micafungin 2 mg/kg (n = 7); liposomal amphotericin B 3 mg/kg (n = 7) for at least 14 days	Micafungin: 100% treatment success; amphotericin B: 57.1%; 1 in micafungin group had <i>C. albicans</i> candidemia recurrence 3 wk after treatment
Kawaguchi (2009) ³⁶	Micafungin efficacy R, cohort	4 preterm infants (means: BW 579.3 g; GA 24.1 wk) weighing <1000 g who failed amphotericin B, fluconazole, or combination therapy	Micafungin 0.5-1 mg/kg/day for 7-14 days	Decrease in β-D-glucan levels; improved clinical symptoms; no adverse events reported
Natarajan (2009) ³⁷	Micafungin efficacy Chart review	29 preterm neonates (means: BW 943.9 g, GA 27.3 wk) weighing <1500 g with <i>Candida</i> infection	Lipid complex amphotericin B 5-7.5 mg/kg/day; fluconazole 10 mg/kg/day; micafungin 10 mg/kg/day added sequentially if cultures remained positive	47.4% survival; 63% able to obtain negative culture; 1 pt. had significant increase in AST
Cohen-Wolkowicz (2011) ²⁴	Anidulafungin PK P, repeat dose	8 neonates (medians: BW 1120 g; GA 27 wk; PNA 12 days) at risk of candidemia and invasive candidiasis; 7 infants (PNA ≥30 days)	Loading dose 3 mg/kg/day, then 1.5 mg/kg/day over 3-5 days	Drug exposure similar between neonates, infants, adolescents, and adults; no adverse events reported

AST = aspartate aminotransferase; BW = birth weight; CNS = central nervous system; DB = double-blind; GA = gestational age; MC = multicenter; OL = open-label; P = prospective; PK = pharmacokinetics; PNA = postnatal age; R = retrospective; SC = single center; t_{1/2} = half-life.

KE Caudle et al.

MICAFUNGIN

There have been 3 prospective micafungin pharmacokinetic studies in neonates. Heresi et al. conducted a single-dose, multicenter, open-label, sequential-dose trial of intravenous micafungin, assessing 3 doses (0.75 mg/kg, 1.5 mg/kg, and 3 mg/kg) in 18 neonates (n = 6 in each dosage group) who were younger than 40 weeks gestational age and weighed more than 1000 g at the time of the study.²⁰ Also assessed was a 0.75-mg dosage in 5 neonates who weighed 500-1000 g and had a mean gestational age of 26 ± 2.4 weeks. The investigators found that, in a dose proportional relationship with maximum concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC), clearance decreased with increasing age. Interestingly, in the <1000 g group the drug had a shorter half-life than in the >1000 g group. These data were compared with those from a trial in older children,¹⁷ and clearance was 1.7 times greater in neonates >1000 g than in children aged 2-8 years, and 2.6 times greater than in patients aged 9-17 years. The authors predicted that a 5- to 7-mg/kg dose in neonates >1000 g will approximate the same AUC drug exposure as that of adults receiving daily doses of 100 mg and 150 mg, the normal adult doses for treatment of invasive candidiasis and esophageal candidiasis, respectively.

Smith et al. evaluated the pharmacokinetics of a repeated-dose regimen (5 days) of an elevated dose (15 mg/kg) of micafungin in 12 preterm neonates weighing <1000 g and having an average gestational age of 27 weeks.²¹ These patients did not have documented fungal infections, but there was “clinical suspicion of a serious systemic infection requiring intravenous antimicrobial therapy.” There were no significant differences in AUC, clearance, C_{max}, or volume of distribution (V_d) between the neonates who weighed <1000 g compared with neonates weighing >1000 g, from the study by Heresi et al.²⁰ The Smith et al. study, which included a larger cohort of <1000 g infants, actually reported a lesser degree of increased clearance in the <1000 g group than was reported in the study by Heresi et al.²⁰ The authors concluded that the AUC data from that study indicated that 15 mg/kg provided systemic exposure that was similar to 5 mg/kg in adults and provided high

plasma concentrations, which is important for neonates who may be at increased risk of CNS disease.

Recently, Benjamin et al. assessed the pharmacokinetic profile of repeated dosages of micafungin in neonates with invasive candidiasis.²² This study included 13 neonates with suspected or confirmed candidemia. Patients were separated into 2 groups based on weight. Those weighing >1000 g received micafungin 7 mg/kg/day for 4-5 days and those weighing <1000 g received 10 mg/kg/day for 4-5 days. These doses were calculated to achieve a plasma AUC similar to the AUC previously shown to achieve a 90% reduction in fungal burden in the cerebrum and cerebellum of rabbits with experimental hematogenous *Candida* meningoen- cephalitis.²³ The mean gestational age for the 7-mg/kg group was 30 weeks compared with 25 weeks in the 10-mg/kg group. The target AUC was reached in all patients except 1 in the 7-mg/kg group, a result that may have been due to decreased albumin. One patient had significantly higher micafungin serum concentrations, which may be explained by older age (119 days) and increased weight (4.5 kg) compared with the other patients. Despite an increased serum concentration, the patient did not seem to experience micafungin-related adverse effects. The authors concluded that micafungin dosages of 7 and 10 mg/kg/day should provide serum concentrations in neonates that have been shown in animal models to be adequate for CNS coverage. Hope et al.²³ recently reported population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants, using data from the aforementioned studies²⁰⁻²² for 47 infants receiving 0.75 to 15 mg/kg. Drug exposures were estimated, using Monte Carlo simulation, and the authors concluded that a dosage of 10 mg/kg in infants results in AUCs that are associated with near maximal decline in fungal burden within the CNS in 82.6% of patients. Table 2 summarizes micafungin pharmacokinetic data in neonates.

ANIDULAFUNGIN

Cohen-Wolkowicz et al. recently assessed the pharmacokinetics and safety of anidulafungin in a single-center,

Table 2. Micafungin Pharmacokinetic Parameters for Neonates^a

Reference	Dose (mg/kg)	Pts. (n)	Weight (g)	Gestational Age (wk)	Postnatal Age (wk)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg/h/mL)	Cl (mL/min/kg)	V _{dss} (L/kg)
Heresi (2006) ²⁰	0.75	6	1365.5 (157.2)	26.0 (1.9)	6.2 (2.1)	2.5 (0.9)	19.0 (7.3)	0.6 (0.3)	0.40 (0.11)
	1.5	6	1678.8 (291.3)	27.3 (3.5)	5.8 (1.8)	4.2 (1.1)	34.5 (5.6)	0.6 (0.1)	0.44 (0.06)
	3	6	1447.8 (374.0)	25.8 (1.2)	5.8 (2.2)	9.3 (5.3)	69.0 (19.2)	0.7 (0.2)	0.47 (0.15)
Benjamin (2010) ²²	7	6	2101 (1360)	29.6 (5.5)	6.3 (5.3)	26.6 (11)	307.6 (173.7)	0.4 (0.2)	0.39 (0.13)
	10	6	687.7 (106.7)	24.7 (0.8)	1.1 (0.8)	28.1 (9.2)	308.0 (100.6)	0.6 (0.2)	0.51 (0.08)
Smith (2009) ²¹	15	12	996 (330)	26.2 (2.2)	2.3 (3.5)	38.4 (8.8)	437.5 (99.4)	0.6 (0.2)	1.52 (0.52)

AUC = area under the curve; Cl = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; V_{dss} = volume of distribution at steady-state.
^aValues reported as mean (SD).

open-label study.²⁴ This study included 15 subjects (8 neonates, aged 2-30 postnatal days and 7 infants, aged ≥ 30 days to 2 years postnatal) at risk for invasive candidiasis. A loading dose of intravenous anidulafungin 3 mg/kg was infused over 60 minutes on day 1, and daily maintenance doses of 1.5 mg/kg were infused over 60 minutes (infusion rate ≤ 1.1 mg/minute) for 5 days. These doses were based on pharmacokinetic data collected in a study of anidulafungin in pediatric patients, in which 1.5 mg/kg/day was shown to result in concentration profiles and drug exposures similar to those of adults receiving 100 mg/day. The authors concluded that drug exposure was similar among neonates, infants, and older children receiving the same weight-adjusted dosage. Of note, in 2 neonates who were supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), anidulafungin exposure level was lower. The authors concluded that doses 2- to 3-fold higher may be necessary for neonates or infants requiring ECMO, but this needs to be further evaluated. There were no drug-related serious adverse events observed.

Clinical Efficacy Data

Clinical data comparing amphotericin B deoxycholate, the standard of care for neonatal candidiasis, and the echinocandins are lacking. Only 1 study, in which only 7 neonates were enrolled, directly compared liposomal amphotericin B with micafungin for the treatment of invasive candidiasis in pediatric patients.²⁵ However, experiences in preterm neonates include several clinical reports of successful use of caspofungin and micafungin in neonates, with very few adverse events reported. Only 1 case report of anidulafungin use in neonates has been published.²⁶

CASPOFUNGIN

Experiences with caspofungin in preterm neonates include several reports of successful use in refractory candidemia. One such report, by Odio et al., described 10 neonates (1 term; 9 preterm) with invasive candidiasis (*C. albicans* n = 4, *C. parapsilosis* n = 3, *C. tropicalis* n = 2, and *C. glabrata* n = 1) who failed initial therapy with amphotericin B deoxycholate, with blood cultures remaining positive after 13 to 49 days.²⁷ Interestingly, only the *C. glabrata* isolate was resistant to amphotericin B. Amphotericin B deoxycholate was discontinued in all patients and caspofungin 1 mg/kg/day for 2 days was initiated, followed by 2 mg/kg/day. All positive cultures became negative between 3 and 7 days after initiation of caspofungin. No adverse events attributable to caspofungin use were reported.

The Odio et al. study used caspofungin monotherapy; however, several reports document the use of caspofungin as add-on therapy in treatment of persistent fungemia in

neonates, as well as in infants with liver abscesses, infection due to *C. lipolytica*, and in cases of fluconazole resistant *C. krusei*.²⁸⁻³³ One chart review of 13 infants described the addition of caspofungin after 6-30 days of conventional therapy, amphotericin B (n = 4 lipid formulation, n = 8 deoxycholate), fluconazole, or a combination, for treatment of candidiasis (*C. albicans* n = 5, *C. parapsilosis* n = 6, and *C. tropicalis* n = 1).³⁰ After the addition of caspofungin, 11 of the 13 infants achieved negative blood cultures (range, 1-21 days). Both infants who failed to clear the infection were infected with *C. albicans* and both received only 2 doses of caspofungin prior to dying from persistent candidemia. In this study, adverse events were noted, including thrombophlebitis (n = 1), hypokalemia (n = 2), and elevation of liver enzyme levels (n = 4).

Although candidiasis with antifungal resistance is uncommon in the NICU, several case reports describe the use of caspofungin to treat antifungal resistant *Candida* spp. One case describes the use of caspofungin for treatment of congenital *C. parapsilosis* resistant to both amphotericin B (MIC = 4 μ g/mL) and fluconazole (MIC = 64 μ g/mL).³⁴ Liposomal amphotericin B was discontinued and caspofungin was initiated on day 21 of life with an initial loading dose of 5 mg/kg/day for 3 days, followed by 2.5 mg/kg/day. After 7 days of caspofungin therapy, blood cultures were negative for *C. parapsilosis*. After 21 days of therapy, no adverse events were noted. A second case report described the use of caspofungin (1 mg/kg/day for 2 days followed by 2 mg/kg/day) for treatment of *C. glabrata* with reduced susceptibility to amphotericin B (MIC = 1 μ g/mL).³⁵ Blood cultures remained negative 72 hours after the initiation of caspofungin, and no adverse events were reported.

MICAFUNGIN

Queiroz-Telles et al. conducted a double-blind, randomized, multinational trial to compare micafungin 2 mg/kg with liposomal amphotericin B 3 mg/kg for at least 14 days as first-line treatment for candidiasis in pediatric patients (aged 0-16 years).²⁵ Only 7 of the patients were younger than 4 weeks. Although treatment success rates for both micafungin and liposomal amphotericin B were consistent across age groups (aged 0-16 years), treatment success rates were numerically greater with liposomal amphotericin B compared with micafungin in all patients aged 4 weeks to 16 years. Conversely, treatment success rates were numerically higher with micafungin compared with liposomal amphotericin B for the 0 days to less than 4-week group (100% in micafungin group and 57.1% in amphotericin B group). Although noteworthy, the small number of patients in the <4-week-old group precludes the use of these data for widespread recommendation of micafungin in neonates. Furthermore, there was 1 case in the

KE Caudle et al.

micafungin group of *C. albicans* candidemia recurrence approximately 3 weeks after completion of treatment in a 4-week-old neonate with acute disseminated candidiasis. This may have been due to the doses used in this study, as higher doses of 15 mg/kg have been shown to achieve drug exposure adequate to ensure CNS penetration.²³ The authors concluded that micafungin may be similarly effective as liposomal amphotericin B for treatment of candidiasis in neonates; however, higher doses should be used in patients with known or suspected CNS disease.

A retrospective cohort study described the use of micafungin 0.5-1 mg/kg in 4 preterm infants (mean [SD] gestation age, 24.1 [0.9] weeks; birth weight, 579.3 ± 80.5 g) with candidiasis (*C. albicans* n = 2; *C. glabrata* n = 2).³⁶ Outcome was measured by decreased β -D-glucan levels and symptom resolution. Treatment in all 4 infants failed either amphotericin B or fluconazole therapy prior to initiation of the micafungin. β -D-glucan levels decreased and clinical symptoms improved approximately 7 days after initiation of micafungin in all patients. No adverse events attributable to micafungin were documented.

In contrast to other clinical studies of echinocandin use in neonates with refractory candidemia, 1 micafungin efficacy study showed disappointing results.³⁷ A chart review described the addition of high-dose micafungin (10 mg/kg/day) if blood cultures remained positive (*C. albicans* n = 17, *C. parapsilosis* n = 8, *C. guilliermondii* n = 1, *C. krusei* n = 1, other n = 2) for 48-72 hours despite lipid complex amphotericin B (5-7.5 mg/kg/day) and fluconazole (10 mg/kg/day) combination therapy. Of the 19 infants (mean [SD] gestation age, 27 [3.1] weeks; birth weight, 930.6 ± 641.7 g) treated with micafungin for refractory candidiasis, only 9 survived (47.4%) and only 12 (63.2%) were able to obtain negative cultures. Interestingly, of the 8 infants infected with *C. parapsilosis* (susceptible to caspofungin), 7 were unable to obtain negative cultures after the addition of micafungin. The authors concluded that their cohort of extremely preterm infants and use of micafungin as a third-line agent may explain the poor efficacy results. The only adverse effect detected was a statistically significant increase in aspartate aminotransferase following addition of micafungin.

Safety

All of the echinocandins have been shown to be safe for use in adults as well as in children.¹⁵ The few adverse events that have been noted generally have not been serious. All agents include a warning of possible hepatic dysfunction, including hepatic failure. The most common adverse events noted in adults and children include diarrhea, pyrexia, increased liver enzymes, hypokalemia, and infusion-related reactions.¹⁵ Because neonates are at high risk of hyperbilirubinemia, the displacement action of echinocandins from the

bilirubin binding sites of serum needs to be taken into consideration. However, micafungin, at therapeutically relevant concentrations, does not competitively displace bilirubin binding to albumin, and micafungin should not pose a risk of bilirubin encephalopathy.³⁸ To our knowledge, the effect of bilirubin displacement of caspofungin and anidulafungin to albumin is unknown.

CASPOFUNGIN

To date, no prospective study has determined the safety of caspofungin in neonates. Nonetheless, clinical experience has shown caspofungin to have an acceptable safety profile, with many case reports finding no adverse events attributable to caspofungin.^{27-29,32,34,35} Use of caspofungin in neonates has been associated with elevation of liver enzymes; however, this appears to be reversible upon completion of therapy.^{19,30,31} One clinical experience reported the discontinuation of caspofungin due to hypercalcemia that resolved after discontinuation of the drug.²¹ Of note, most of these experiences were in critically ill neonates with multimorbid conditions and caspofungin was used as salvage therapy, often in combination with some formulation of amphotericin B.

MICAFUNGIN

Like caspofungin, micafungin seems to be well tolerated in neonates, even at higher doses (eg, 15 mg/kg).²¹ Adverse events reported in the literature include hypokalemia, increased alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, infusion site phlebitis, and temperature elevation.^{20,22,37} Although not powered to detect differences in age groups, the study by Queiroz-Telles et al. comparing micafungin with liposomal amphotericin B found that the incidence of adverse events leading to discontinuation of treatment was lower in the micafungin group compared with the amphotericin B group across pediatric patients aged 0 to 16 years.²⁵ However, the authors stated that the nature and incidence of adverse events were approximately the same, given the multimorbid conditions of this pediatric population. The authors did not report specific adverse events in the group younger than 4 weeks.

Practical Considerations

Like amphotericin B, the echinocandin antifungal agents are administered intravenously. Because of potential compatibility issues, this can be problematic in neonates receiving other intravenous medications and/or total parenteral nutrition (TPN). Amphotericin B, including the lipid formulations, is incompatible with sodium-containing solutions. Caspofungin is not stable with dextrose-containing solu-

tions and therefore is incompatible with TPN. On the other hand, micafungin and anidulafungin are stable when diluted in normal saline and dextrose-containing solutions, making the use of micafungin more attractive in neonates receiving TPN.

With regard to drug interactions, echinocandins offer a significant advantage over azole antifungals. The azole antifungals depend on the cytochrome 450 system and P-glycoproteins for metabolism, whereas the cytochrome 450 system and P-glycoproteins are minimally involved in the metabolism of echinocandins. The lack of involvement of these metabolic pathways limits the number of drugs that interact with echinocandins. Although the metabolism of caspofungin is induced when given with phenytoin, carbamazepine, dexamethasone, rifampin, efavirenz, and nevirapine, these medications, with the exception of dexamethasone, rarely are administered to neonates. The requirement of loading doses may also influence the choice of echinocandin used in neonates. Unlike caspofungin and anidulafungin, micafungin does not require a loading dose. Together with pharmacokinetic data, these practical considerations should be taken into account when choosing an echinocandin to add to the formulary in pediatric institutions.

Discussion

The Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America recommends echinocandins for treatment of candidiasis in neonates in situations in which toxicities or resistance preclude the use of amphotericin B or fluconazole.⁹ Echinocandins are associated with few toxicities and are active against azole-resistant *Candida* spp. and biofilms, making this class of antifungal agents appropriate to consider for use in the NICU. Although reports of transient elevations in liver enzyme levels are associated with echinocandin use, unlike amphotericin B, echinocandins have a good renal safety profile in neonates, making this class of drugs more desirable for use in the NICU. However, pharmacokinetic, efficacy, and safety studies are lacking.

There are more pharmacokinetic studies evaluating the use of micafungin in neonates than there are of caspofungin and anidulafungin. Furthermore, there are no studies evaluating optimal dosage of caspofungin in CNS infection; however, several different micafungin doses have been studied (0.75, 1.5, 3, 5, 10, and 15 mg/kg) in neonates.²⁰⁻²² Combined, these studies show a trend of increased clearance in younger neonates (<3 weeks); however, the neonatal dosage reference manual, the Neofax, recommends a micafungin dose of 10 mg/kg/day, regardless of postnatal age.³⁹ With the wide range of doses and ages studied, it is difficult to recommend an age-appropriate

dosing regimen, but it is clear that higher doses (10-15 mg/kg/day) of micafungin are needed in cases of suspected or confirmed CNS infection.

Many experts believe that caspofungin and micafungin can be used interchangeably; however, there are more data to support the use of micafungin in this population and more pharmacokinetic studies that make dosing strategies more reliable. The studies reviewed here lack prospective clinical data in this patient population. Although several experiences have reported positive outcomes in neonates with both caspofungin and micafungin, use has been limited to combination therapy with amphotericin B or after the patient has failed conventional therapy, thus making the recommendation of echinocandin use as first-line therapy challenging. Only 1 study directly compared conventional therapy with micafungin use in pediatric patients; however, the study was not powered to detect differences among different age cohorts.²⁵ Clearly, prospective studies evaluating dosage, efficacy, and safety of echinocandins in neonates are warranted.

Summary

Based on data from these studies, there is insufficient evidence to support a widespread recommendation of echinocandin use in neonates as first-line therapy. Because of the lack of pharmacokinetic and prospective clinical studies, echinocandins should be reserved for instances when conventional therapy cannot be used, such as in the presence of resistance or toxicity. If an echinocandin is to be used in this population, the data presented in this review suggest the use of micafungin over the other echinocandins. Higher doses of micafungin (10-15 mg/kg/day) should be used when CNS involvement is suspected. Liver enzyme, bilirubin, and potassium levels should be monitored closely. Although echinocandins are a promising class of antifungal drugs for use in the NICU, larger-scale, prospective, controlled trials need to be conducted before the widespread recommendation of echinocandin use as first-line or combination therapy in neonatal candidiasis can be made.

Kelly E Caudle PharmD PhD BCPS, Assistant Professor, Division of Pharmacy Practice and Administrative Sciences, The James L Winkle College of Pharmacy, University of Cincinnati, Cincinnati, OH; Research Pharmacist, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Amanda G Inger PharmD, College of Pharmacy, The University of Tennessee; Community Pharmacist, Delta Division, Kroger Pharmacy, West Memphis, AR

Dawn R Butler PharmD, Neonatal Intensive Care Unit Clinical Pharmacy Specialist/Pharmacy Clinical Coordinator, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Adjunct Clinical Assistant Professor, Division of Pharmacy Practice and Administrative Sciences, The James L Winkle College of Pharmacy, University of Cincinnati

P David Rogers PharmD PhD FCCP, First Tennessee Endowed Chair of Excellence in Clinical Pharmacy, Associate Dean for Translational Research, Professor, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, The University of Tennessee, Memphis, TN

Correspondence: Dr. Caudle, Kelly.caudle@uc.edu

KE Caudle et al.

Reprints/Online Access: www.theannals.com/cgi/reprint/aph.1Q346

Conflict of interest: Authors reported none

References

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
2. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63. DOI 10.1128/CMR.00029-06
4. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:635-41. DOI 00006454-200407000-00009 [pii]
5. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31. DOI 10.1086/504810
6. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-40.
7. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:499-504.
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35. DOI 10.1086/596757
10. Steinbach WJ, Perfect JR. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
11. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6. DOI 10.1128/JCM.01901-07
12. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:504-8.
13. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, 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. DOI 10.1086/520194
14. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:166-77. DOI 10.1345/aph.1M139
15. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71:11-41. DOI 10.2165/11585270-000000000-00000
16. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-45. DOI 10.1128/AAC.49.11.4536-4545.2005
17. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-24. DOI 10.1128/AAC.49.8.3317-3324.2005
18. Stone JA, Xu X, Winchell GA, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:815-23.
19. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:869-75. DOI 10.1128/AAC.00868-08
20. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110-5. DOI 10.1097/01.inf.0000245103.07614.e1
21. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:412-5. DOI 10.1097/INF.0b013e3181910e2d
22. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:93-9. DOI 10.1038/clpt.2009.200
23. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163-71. DOI 10.1086/524063
24. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:702-7. DOI 10.1038/clpt.2011.26
25. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: sub-study of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820-6. DOI 10.1097/INF.0b013e31817275e6
26. Varisco BM, Benner KW, Prabhakaran P. Neonatal peritoneal candidiasis successfully treated with anidulafungin add-on therapy. *Ann Pharmacother* 2009;43:1907-10. DOI 10.1345/aph.1M350
27. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-7.
28. Belet N, Ciftci E, Ince E, et al. Caspofungin treatment in two infants with persistent fungemia due to *Candida lipolytica*. *Scand J Infect Dis* 2006;38:559-62. DOI 10.1080/00365540500404052
29. Haase R, Kreft B, Foell J, Kekule AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol* 2009;26:575-8. DOI 10.1111/j.1525-1470.2009.00989.x
30. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-7. DOI 10.1038/sj.jp.7211380
31. Natale F, Castronovo A, Regoli D, De Curtis M, Manzoni P. Successful treatment with caspofungin of refractory *Candida krusei* candidemia in a very low birth weight preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:452. DOI 10.1097/INF.0b013e31819d1cf1
32. Filippi L, Poggi C, Gozzini E, Meleleo R, Mirabile L, Fiorini P. Neonatal liver abscesses due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatr* 2009;98:906-9. DOI 10.1111/j.1651-2227.2009.01225.x
33. Castagnola E, Franceschi A, Natalizia AR, Mantero E, Tuo P. Combined antifungal therapy for persistent central venous catheter-related candidemia in extremely low birth weight neonates. *J Chemother* 2009;21:234-5.
34. Yalaz M, Akisu M, Hilmioğlu S, Calkavur S, Cakmak B, Kultursay N. Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses* 2006;49:242-5. DOI 10.1111/j.1439-0507.2006.01220.x
35. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:282-3. DOI 10.1097/01.inf.0000200141.46957.7100006454-200603000-00034 [pii]
36. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, Sano R, Nishikubo T, Takahashi Y. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int* 2009;51:220-4. DOI 10.1111/j.1442-200X.2008.02726.x
37. Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol* 2009;29:738-43. DOI 10.1038/jp.2009.75
38. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:840-2. DOI 10.1097/INF.0b013e3181a0efd1
39. Young TE, Mangum B. Neofax 2009. 22 ed. Ann Arbor, MI: Thomson Reuters, 2009.

Uso de Equinocandinas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

KE Caudle, AG Inger, DR Butler, y PD Rogers

Ann Pharmacother 2011;45:xxxx.

EXTRACTO

OBJETIVO: Evaluar la bibliografía existente sobre el uso de equinocandinas en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas producidas por especies del género *Candida* en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal.

FUENTES DE INFORMACIÓN: La recuperación de literatura se realizó a través de la base de datos MEDLINE (enero 2000–septiembre 2011) mediante los términos de búsqueda echinocandín (equinocandina), caspofungin (caspofungina), micafungin (micafungina), anidulafungin (anidulafungina), y neonate (neonato) con los límites de grupo de edad (es decir, desde el nacimiento hasta el primer mes de vida). También se revisaron las citas de las referencias de los artículos identificados.

SELECCIÓN DE FUENTES DE INFORMACIÓN Y MÉTODO DE EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN: Se seleccionó la información relevante sobre la farmacocinética, la eficacia, y la seguridad de las equinocandinas en neonatos. Se evaluaron los estudios prospectivos, los estudios retrospectivos, y los casos clínicos en inglés procedentes de MEDLINE.

SÍNTESIS: Los neonatos, especialmente los neonatos pretérmino, presentan muchos factores de riesgo que los predisponen a infecciones fúngicas invasivas producidas por especies del género *Candida*. Hasta la fecha, los únicos antifúngicos recomendados para su uso en neonatos para el tratamiento de la candidiasis son anfotericina B (desoxicolato o una formulación lipídica) y fluconazol; sin embargo, las toxicidades asociadas con anfotericina B y la resistencia de ciertas especies de *Candida* a fluconazol limitan su uso en neonatos. Es necesario un agente antifúngico de amplio espectro con toxicidad limitada para su uso en esta población de pacientes. Las equinocandinas pueden representar dicha clase de antifúngicos. Micafungina es la equinocandina más estudiada hasta la fecha en la población neonatal, seguido por caspofungina; sin embargo, los estudios que evalúan su eficacia y los parámetros farmacocinéticos en neonatos son escasos.

CONCLUSIONES: Aunque los estudios sugieren que las equinocandinas pueden tener un perfil de seguridad favorable, la falta de datos farmacocinéticos y los diseños de estudios estandarizados limitan las recomendaciones actuales de uso de equinocandinas como agentes de primera línea en neonatos en el tratamiento de infecciones fúngicas. Sin embargo, si se emplea una equinocandina en esta población de pacientes, los datos presentados en esta revisión sugieren el uso de micafungina por encima de otras equinocandinas y debe emplearse la mayor dosis de micafungina (10–15 mg/kg/día) cuando se sospeche una afectación del sistema nervioso central.

Traducido por Enrique Muñoz Soler

Неонатологія

Використання ехінокандинів в практиці неонатального відділення інтенсивної терапії

Келлі Е. Каудле, Аманда Г. Інгер, Доун Р. Батлер і П. Девід Роджерс

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: Огляд літературних джерел по використанню ехінокандинів для лікування інвазивних грибкових інфекцій, спричинених *Candida SPP.* у пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених.

ДЖЕРЕЛА ДАНИХ: Література пошуку була доступна з публікацій, розміщених в базі даних MEDLINE (січень 2000 – вересень 2011) з використанням пошукових термінів: «ехінокандін, каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін» і « застосування у новонароджених з обмеженнями для вікової групи (тобто віком до 1 місяця)». Були також розглянуті літературні першоджерела по знайденим публікаціям.

ВИБІР ПЛАНУ (ДИЗАЙНУ) ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ ДАНИХ: Була систематизована відповідна інформація про фармакокінетику, дані ефективності та безпеки ехінокандинів у новонароджених. Проаналізовані проспективні дослідження, ретроспективні дослідження, а також тематичні серії на англійській мові, визначені по базі даних MEDLINE.

СИНТЕЗ ДАНИХ: Новонароджені (особливо недоношені) мають багато чинників ризику, які роблять їх вразливими для інвазивних грибкових інфекцій, спричинених збудником *Candida SPP.* На сьогоднішній день, для використання у новонароджених для лікування кандидозу рекомендуються тільки протигрибкові препарати, такі як амфотерицин В (дезоксихолат або ліпідна форма) і флуконазол; однак, токсичність, пов'язана з амфотерицином В і резистентність певних штамів *Candida SPP.* до флуконазолу обмежують використання вказаних лікарських засобів у новонароджених. Існує необхідність для введення у практику лікування вказаної популяції пацієнтів протигрибкового препарату широкого спектру дії з обмеженою токсичністю. Ехінокандини можливо і є представниками такого класу протигрибкових препаратів. На сьогоднішній день, мікафунгін є найбільш вивченим ехінокандином для застосування в неонатальній популяції, і вже потім слід мати на увазі каспофунгін; однак, наявно дуже мало доступних опублікованих досліджень з оцінки їх ефективності та фармакокінетичних параметрів у новонароджених.

ВИСНОВКИ: Хоча результати досліджень показують, що ехінокандини можуть мати сприятливий профіль безпеки, відсутність достовірних фармакокінетичних даних та уніфікованих планів експерименту для дизайну досліджень дають обмежені поточні рекомендації використання ехінокандинів в якості препаратів першої лінії у новонароджених при лікуванні грибкових інфекцій. Однак, якщо ехінокандін буде використовуватися в цій групі пацієнтів, згідно рекомендацій на основі даних, представлених в даному огляді, пропонуємо використовувати мікафунгін, який має перевагу над іншими ехінокандинами; при цьому слід використовувати більш високі дози мікафунгину (10-15 мг / кг / добу), коли підозрюється ураження центральної нервової системи.

=====

КЛЮЧОВІ СЛОВА: каспофунгін, ехінокандін, дитячий, мікафунгін, новонароджені, відділення інтенсивної терапії.

=====

Інформація про авторів – в кінці тексту.

Матеріали:

Ann Pharmacother 2012;46:xxxx.

20 грудня 2011, theannals.com, DOI 10.1345/aph.1Q346

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2012 January, Volume 46

Echinocandin Use in the Neonatal Intensive Care Unit

theannals.com The Annals of Pharmacotherapy ■ 2012 January, Volume 46

Всі права захищені.

© 2011 Harvey Whitney Books Company

За останні кілька десятиліть у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТНН) різко зросла частота інвазивних грибкових інфекцій, почасти у зв'язку із збільшенням показників виживаності недоношених новонароджених. [1] Крім того, досягнення в області медичних технологій і фармакотерапії, такі як центральні судинні катетери, антибіотики широкого спектру дії та впровадження парентерального харчування, сприяють розвитку грибкових інфекцій у цих пацієнтів з вже ослабленим імунітетом [2]. Більшість грибкових інфекцій у недоношених новонароджених викликані *Candida SPP.* [3]. Збудники *Candida SPP.* - це опортуністичні мікроорганізми і зазвичай викликають інфекційні ускладнення тільки у ослаблених пацієнтів. Зі зниженням статусу імунної системи у недоношених новонароджених і при наявності вищезгаданих факторів ризику, збудник *Candida SPP.* може поширюватись і потрапляти в системний кровотік [4].

Рання діагностика та відповідне лікування є важливими факторами для успішного регулювання інвазивних грибкових інфекцій [5]. На жаль, методика мікробіологічного посіву проб крові, визнана зараз «золотим стандартом» для діагностики кандидозу, демонструє низьку чутливість і надає результати із затримкою близько 48-72 годин. Крім того, може відбутися поширення збудника практично в кожному з органів-мішеней, у тому числі в тканинах центральної нервової системи (ЦНС), при цьому нервові ускладнення є серйозними і частими [6]. У новонароджених, наявність нервових ускладнень була пов'язана з часом початку протигрибкової терапії; були зареєстровані кращі показники нервової системи, - у випадках, коли протигрибкова терапія була почата раніше [7]. Таким чином, своєчасний початок лікування із застосуванням найбільш ефективних доступних протигрибкових лікарських засобів (ЛЗ) є виправданим, з метою мінімізувати розповсюдження збудника кандидозу в інших органах. Хоча штами збудників *C. Albicans* і *C. parapsilosis* є відповідальними за більшість випадків кандидозу у відділеннях інтенсивної терапії, за останні 2 десятиліття спостерігається збільшення частоти інших системних кандидозів, не пов'язаних з *Albicans Candida SPP.* [8] Таким чином, цільовий протигрибковий препарат повинен мати широкий спектр активності відносно всіх штамів *Candida SPP.*, в тому числі відмінних від *C. Albicans* видів, таких як *C. parapsilosis*, *C. glabrata* та *C. krusei*. На сьогоднішній день, амфотерицин В дезоксихолат або ліпідна форма є основою терапії для новонароджених з кандидозом, особливо в ВІТНН, які використовують (профілактично) флуконазол. [9] Амфотерицин В активний відносно більшості штамів *Candida SPP* у новонароджених, а частота ускладнень у формі виникнення нефротоксичності нижче у новонароджених в порівнянні з дорослими. [10] Флуконазол є офіційно рекомендованою альтернативою амфотерицину В. Однак, вказані препарати мають властивості, які можуть обмежити їх використання при лікуванні недоношених новонароджених. Амфотерицин дезоксихолат викликає зміни електролітного балансу, а флуконазол слабо активний відносно деяких збудників групи *Candida SPP.*, таких як *C. glabrata* та *C. krusei*. [1] Крім того, деякі ВІТНН використовують флуконазол профілактично для запобігання грибковим інфекціям, що робить флуконазол недостатньо активним для лікування таких інфекцій у пацієнтів цих відділень. У 2001 році Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA) затвердило ЛЗ каспофунгін (ЛЗ групи ехінокандінів) для застосування у дорослих. Ехінокандіни – це інгібітори 1,3 - β -D-глюкан-синтеази, який відповідає

за активність шляхом інгібування 1,3 -D-глюкану, важливого компоненту утворення грибкової клітинної стінки. Це ставить під загрозу цілісність грибкової клітинної стінки, що призводить до загибелі грибкових клітин. Два інші ехінокандіни - мікафунгін і анідулафунгін, були затверджені в 2005 і 2006 роках, відповідно. Однак, тільки каспофунгін був схвалений FDA для застосування в педіатричній практиці у дітей 3-місячного віку і старше. Ехінокандіни найбільш активні відносно *Candida SPP.*, в тому числі для штамів з більш високою мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), ніж у флуконазолу. [11] З іншого боку, *C. parapsilosis* і *C. guilliermondii*, які, як правило, більш чутливі до флуконазолу; для них показані до 100-крат вищі показники МПК (порівняно з ехінокандінами) до інших збудників *Candida SPP.* [11] Як повідомлялося, у відділеннях інтенсивної терапії збудники *C. parapsilosis* є другими (за частотою виявлення) з найбільш часто ізольованих штамів групи *Candida SPP.*, - і це викликає серйозне занепокоєння [12, 13]. Крім того, опубліковано кілька досліджень з фармакокінетики, ефективності і безпеки, наявних для цієї групи популяції. У січні 2010 року Vandebussche і Van Loo опублікували огляд літератури з використання ехінокандінів в більш широкому колі пацієнтів дитячої популяції і включав в себе докладний літературний огляд по механізму дії ехінокандіну, питанням активності і фармакодинаміки [14]. Наш огляд включає в себе додаткові дослідження (в тому числі аналіз спонтанних повідомлень) і зосереджується тільки на популяції новонароджених. Обговорюються доступні фармакокінетичні і клінічні дані, що відносяться до ехінокандінів та їхньої потенційної ролі для застосування у відділеннях інтенсивної терапії.

Джерела даних

Був здійснений пошук літератури в базі даних MEDLINE (з січня 2000 року - по вересень 2011 року), з використанням пошукових термінів «ехінокандін, каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін» і «новонароджені»; проводилося обмеження для вікової групи (тобто вік до 1 місяця). Були визначені п'ять досліджень, що стосуються фармакокінетики ехінокандінів (каспофунгін, 1; мікафунгін, 3 і анідулафунгін, 1) Було знайдено тільки 1 проспективне дослідження оцінки ефективності мікафунгін. Крім того, в цей огляд включені кілька випадків використання каспофунгін і мікафунгін. Були також розглянуті літературні першоджерела по знайденим публікаціям. Ці дослідження систематизовані у Таблиці 1.

Фармакокінетичні дослідження

Ехінокандіни як клас, мають низьку біодоступність і високі показники зв'язуваності з білками. [15] Вони поширюються також в тканинах органів, у тому числі в легенях, печінці та селезінці; було показано мінімальне проникнення в тканини ЦНС та очей. [15] Результати попередніх досліджень показали, що ехінокандіни мають більш короткий період напівжиття та швидшу елімінацію у молодших дітей, ніж у дорослих. [16, 17]. Лімітуючі стадії елімінації ехінокандінів не залежать від метаболізму за участю цитохрому P450 або показників ниркової екскреції. Замість цього, параметри елімінації каспофунгін і мікафунгін залежать від швидкості поширення активної речовини препарату з плазми крові в гепатоцити, де вона повільно розкладається, шляхом гідролізу і N- ацетилації. [18] З іншого боку, анідулафунгін виводиться майже виключно за рахунок повільного виведення егративаних хімічних сполук через жовч. Поясненням вікових відмінностей показників елімінації можуть бути відмінності в параметрах експресії печінкових транспортерів, відносної швидкості кровотоку, розмірів органів пацієнта і ступеню зв'язування з білками. Також викликає стурбованість той факт, що новонароджені мають більш високий ризик для грибкових уражень ЦНС, що потребує вищих показників системної експозиції лікарського засобу, необхідних для досягнення ефективної концентрації препарату в ЦНС. Хоча мікафунгін був виведений на ринок пізніше, ніж каспофунгін, фармакокінетичні параметри мікафунгін у новонароджених були вивчені і описані більш детально.

Каспофунгін

На сьогоднішній день, були опубліковані результати тільки одного фармакокінетичного дослідження каспофунгін, проведеного у новонароджених. Sáez-Llorens і співавт. [19] провели

проспективне дослідження тільки каспофунгіну для отримання показників концентрації каспофунгіну в плазмі для новонароджених і дітей у віці до 3 місяців, які отримували амфотерицин В (дезоксихолат або ліпідна форма), для лікування документованих або підозрюваних інвазивних інфекцій *Candida*. Існували 2 панелі: Група А (n = 6) отримали тільки 1 дозу каспофунгіну в той час як Група В (n = 12) отримували таку ж дозу каспофунгіну в день протягом щонайменше 4 днів (середня тривалість 8,7 днів); всі пацієнти (хронологічний вік: 1–11 тижнів гестаційного віку: 24–41 тижнів, вага: 0.68–3.8 кг) отримали каспофунгін внутрішньовенно у дозі 25 мг/м² один раз на день у вигляді інфузії протягом 1 години. Фармакокінетичний профіль у новонароджених, для дозування 25 мг/м² щодня був схожий на профілі у дорослих, які отримували 50 мг/на добу і старших дітей, які отримали 50 мг/м² щоденно. Крім того, була схожа або нижча пікова і більш високої концентрації в сироватці у новонароджених, ніж у дорослих і дітей старшого віку. Автори прийшли до висновку, що у новонароджених злегка зменшений кліренс каспофунгіну у порівнянні з дорослими і дітьми старшого віку. Хоча пацієнти, включені у дослідження, мали широкий віковий діапазон і варіабельну вагу, в дослідженні брала участь статистично-недостатня кількість пацієнтів, що б дозволила дослідникам на основі цих даних отримати обґрунтовані рекомендації з дозування каспофунгіну.

Таблиця 1

Фармакокінетичні дані Ехінокандинів та публікації про дослідження ефективності у новонароджених

Публікація	Дизайн дослідження	Пацієнти	Режим дозування	Результати
Saez-Llorens (2009) ¹⁹	Капсофунгін (ФК) Р, ОL, мультинаціональне, без порівняння	18 недоношених малюків (середн. ПНВ 4.6 тижн.), вага > 500 г з підт. культурально позитивна чи підозрювана інвазивна кандидозна інфекція	Група А: разова доза 25 мг/м ² (n = 6) Група В: 25 мг/м ² протягом 4-28 днів (n = 12)	Концентрація у сироватці подібна до дорослих, при введенні 50 мг/день; ніякі побічні явища не повідомлялись
Odio (2004) ²⁷	Ефективність Капсофунгін R, серія випадків	1 нормальний, 9 недоношених малюків (сер. показн: вага при нар. 1500г; ГВ 33 тижн.; ПНВ 44 дня)	1 мг/кг/день протягом 2 днів, 2 мг/кг/день (кумулятивна доза 20-56 мг/кг)	Позитивні тести для культури зникали через 3-7 днів; ніякі побічні явища не повідомлялись
Natarajan (2005) ³⁰	Ефективність Капсофунгін R, серія випадків	12 недоношених малюків (медіани: BW 727 г; ГВ 27 тижн.); 1 новонароджений	1 мг/кг/день в комбінації з амфотерицином В (початкова доза 1.5 мг/кг в 5 пацієнтів.)	Позитивні тести для культури зникали в 1-21 день (медіана 3 дня); тромбоз (n = 1); гіпокаліємія (n = 2); збільшені ферменти печінки (n = 4)
Heresi (2006) ²⁰	Мікафунгін (ФК) Фаза 1, разова доза, МС, ОL, послідовне дозування	18 недоношених малюків (середн.: ГВ 26.4; ПНВ 5.9 тижн.) вага > 1000 г и 5 недоношених малюків, вага 500-1000 г, одержували системну противогрибкову терапію	Разова доза 0.75, 1.5, чи 3 мг/кг (n = 6 кожн. груп)	> 1000 г: короткий час t _{1/2} , збільшений кліренс проти старших дітей; <1000 г: t _{1/2} менше, ніж > група на 1000 г; ніякі серйозні побічні явища не повідомлялись
Smith (2009) ²¹	Мікафунгін (ФК) SC, ОL, повторна доза	12 недоношених малюків (медіани: BW 775 г; ГВ 27 тижн.; середній: ПНВ 2.3 тижн.); клінічна підозра на серйозну системну інфекцію	15 мг/кг/день протягом 5 днів	Концентрація в сироватці, подібна до дорослих, получаючих 5 мг/кг/день; ніякі побічні явища не повідомлялись
Benjamin (2000) ²²	Мікафунгін (ФК) Р, МС, ОL, повторна доза	13 недоношених малюків (медіани: ГВ 25 тижн.; ПНВ 18 днів); підозрювана системна інфекція	Режим 1 (> 1000г): 7 мг/кг/день (n = 7); режим 2 (<1000 г): 10 мг/кг/день (n=6) для > 4 дня	Рівні дозування, адекватні для дії на ЦНС; ніякі побічні явища не повідомлялись
Queiroz-Telles (2008) ²⁵	Ефективність Мікафунгіну R, DB, МС, порівняльний контроль; субпопуляція більшого дослідження у дорослих і педіатричних пацієнтів.	Вік: <16 років з клінічними симптомами системної кандидозної інфекції чи позитивний тест на культуру; 7 недоношених малюків <4 тижн.	Мікафунгін 2 мг/кг (n = 7); ліпосомальний амфотерицин В 3 мг/кг (n = 7) протягом мін. 14 днів	Мікафунгін: 100%-й успіх лікування; амфотерицин В: 57.1 %; 1 пацієнт в групі Мікафунгіну мав рецидив кандемії <i>C. albicans</i> 3 тижн. після лікування

Kawaguchi (2009) ³⁶	Ефективність Мікафунгін R, у контингенті	4 недоношені малюки (середн.: BW 579.3 г; ГВ 24.1 тижн.) вага <1000 г, при нееф. амфотерицин В, флуконазол, чи комб. терапія	Мікафунгін 0.5-1 мг/кг/день протягом 7-14 днів	Зменшення рівня р-D-глюкану; покращення клінічних симптомів; ніякі побічні явища не повідомлялись
Natarajan (2009) ³⁷	Обзор історій хвороби для оцінки ефективності Мікафунгін	29 недоношених малюків (середн.: BW 943.9 г, ГВ 27.3 тижн.) вага <1500 г з кандидозною інфекцією	Амфотерицин В ліпідний комплекс 5-7.5 мг/кг/день; флуконазол 10 мг/кг/день; Мікафунгін додавали послідовно, якщо тести на культури залишались позитивними	Показник виживання - 47.4 %; у 63 %, була одержана реверсія показників мікробіологічних тестів; 1 пацієнт мав значно підвищені показники АЛТ
Cohen-Wolkowicz (2011) ²⁴	Анідуалфунгін (ФК) R, повторне дозування	8 новонародж (середн. ВН 1120г; ГВ 27 тижн.; ПНВ 12 днів) через небезпеку кандемії та інвазивного кандидозу; 7 немовлят (ПНВ > 30 днів)	Початкова доза 3 мг/кг/день, тогдa 1.5 мг/кг/день більш ніж 3-5 днів	Концентрація у сироватці подібна до дорослих, дітей та підлітків; ніякі побічні явища не повідомлялись

АСТ = аспартатамінотрансфераза,
 BW = маса тіла при народженні;
 ЦНС = центральна нервова система;
 DB = подвійне сліпе,
 ГВ = гестаційний вік;
 MC = багатоцентрове;
 OL = відкрите,
 P = пропективне;
 ФК = фармакокінетичні характеристики;
 ПНВ = післяпологовий вік;
 R = ретроспективний;
 SC = одноцентрове;
 T1 / 2 = напівжиття (лікарського засобу у сироватці)

Мікафунгін

Були систематизовані дані трьох проспективних фармакокінетичних досліджень по застосуванню мікафунгін у новонароджених. Heresi і співавт. провели монодозове, багатоцентрове, відкрите дослідження з послідовним збільшенням дози клінічне випробування мікафунгін (з внутрішньовенним введенням), в якому здійснювалася оцінка 3 доз (0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг і 3 мг/кг) у 18 новонароджених (n = 6 у кожній дозі групи), які народились до 40 тижня вагітності і вагою більше 1000 г під час дослідження. [20] Також оцінювалася доза в 0,75 мг (на кг ваги), у 5 новонароджених, які важили 500–1000 г і мали середній гестаційний вік 26±2,4 тижні. Дослідники виявили, що має місце залежність від віку дозо-пропорційного співвідношення максимальної концентрації (C_{max}) та площі під кривою (AUC); вказана пропорція зменшується зі збільшенням віку. Цікаво, що в групі < 1000 г препарат мав більш короткий період напівжиття, ніж у групі > 1000 г. Ці дані були зіставлені з даними клінічних досліджень у старших дітей, [17] і встановлено, що швидкість елімінації була в 1,7 рази більше у новонароджених > 1000 г, ніж у дітей у віці 2–8 років, і в 2,6 рази більше, ніж у пацієнтів віком 9–17 років. Автори передбачають, що дозування того ж препарату на рівні 5–7 мг/кг у новонароджених > 1000 г буде спостерігатись приблизно така ж системна експозиція (по AUC), як і у дорослих, які одержують добові дози 100 мг і 150 мг (звичайних доз у дорослих для лікування інвазивного кандидозу і кандидоз стравоходу, відповідно). Smith та ін. здійснили оцінку фармакокінетики повторних доз мікафунгін (5 днів) в режимі підвищеної дози (15 мг/кг) у 12 недоношених новонароджених з масою тіла <1000 г, які мають середній гестаційний вік 27 тижнів. [21] Ці пацієнти не мали документально підтверджених грибкових інфекцій, але були "клінічні підозри на серйозні системні інфекції, вимагають застосування внутрішньовенної антибактеріальної терапії». Не існувало ніяких істотних відмінностей в показниках AUC, елімінації, C_{max}, або об'єму розподілу (V_d) між новонародженими, які важили <1000 г в порівнянні з новонароджених з вагою > 1000 г, що зафіксовано в дослідженні Heresi і співавт. [20]. У дослідженні, Smith та ін., яке включало велику когорту немовлят <1000 г, насправді повідомили про наявність щонайменше підвищеного кліренсу в групі <1000 г, ніж повідомляється в дослідженні Heresi і співавт. [20]. Автори прийшли до висновку, що дані для AUC, що показані у вказаному дослідженні, при дозуванні 15 мг/кг за умови системного впливу, були схожі на показники для 5 мг/кг у дорос-

лих, за умови високої концентрації в плазмі крові, що дуже важливо для новонароджених, які можуть мати підвищений ризик захворювання ЦНС. Нещодавно Bengamin і співавт. здійснили оцінку фармакокінетичного профілю повторних доз мікафунгіну при застосуванні у новонароджених з інвазивним кандидозом [22]. В це дослідження було включено 13 новонароджених з підозрюваним або підтвердженим діагнозом кандидемії. Пацієнти були розділені на 2 групи в залежності від ваги. Немовлята з масою тіла > 1000 г отримали мікафунгін 7 мг/кг/добу протягом 4–5 днів, а масою тіла <1000 г отримали 10 мг/кг/добу протягом 4–5 днів. Ці дози були розраховані на досягнення показників AUC в плазмі, схожих на значення AUC, які було одержано раніше для досягнення 90% зниження грибкового навантаження в головному мозку і мозочку кролів з експериментальним гематогенним менінгоенцефалітом, викликаним збудником *Candida* [23]. Середній гестаційний вік для групи 7 мг/кг складав 30 тижнів у порівнянні з 25 тижнями в групі 10 мг/кг. Цільові показники AUC були досягнуті у всіх пацієнтів, крім одного, в групі 7 мг/кг, що, можливо, було викликано зниженим рівнем альбуміну у цього пацієнта. У одного пацієнта був зареєстрований значно вищий рівень мікафунгіну (сироваткова концентрація), що може бути пояснено більш старшим віком (119 днів) і збільшення ваги (4,5 кг) в порівнянні з іншими пацієнтами. Незважаючи на підвищення концентрації в сироватці, пацієнт, схоже, не відчув пов'язаних з мікафунгіном побічних ефектів. Автори прийшли до висновку, що мікафунгін у дозах 7 і 10 мг / кг / добу повинен забезпечити необхідні рівні в сироватці в новонароджених, які були показані на тваринних моделях, як достатні для терапії інфекційних ускладнень на ЦНС. Нооре і співавт. [23] нещодавно повідомили популяційні дані фармакокінетики мікафунгіну в новонароджених та дітей раннього віку, використовуючи дані з вищезгаданих досліджень [20–22] для 47 дітей, які отримували від 0,75 до 15 мг/кг. Вплив препаратів були оцінені з використанням статистичного методу Монте-Карло, і автори прийшли до висновку, що доза 10 мг/кг у дітей індукує показники AUC, які пов'язані з максимальним зниженням грибкового навантаження на ЦНС у 82,6% хворих. У Таблиці 2 наведено фармакокінетичні дані мікафунгіну при лікуванні новонароджених.

Таблиця 12

Мікафунгін, фармакокінетичні параметри (для новонароджених)

Посилання	Доза (мг/кг)	(n)	Маса (г)	Гестаційний вік (тиж)	Післяродовий вік (тиж)	Сmax (Мг/мл)	AUC (Мг/час/мл)	Cl (мл/хв/кг)	Vdss (л/кг)
Heresi (2006) ²⁰	0,75	6	1365.5 (157.2)	26.0 (1.9)	6.2 (2.1)	2.5 (0.9)	19.0 (7.3)	0.6 (0.3)	0.40 (0.11)
	1,5	6	1678.8 (291.3)	27.3 (3.5)	5.8 (1.8)	4.2 (1.1)	34.5 (5.6)	0.6 (0.1)	0.44 (0.06)
	3	6	447.8 (374.0)	25.8 (1.2)	5.8 (2.2)	9.3 (5.3)	69.0 (19.2)	0.7 (0.2)	0.47 (0.15)
Benjamin (2010) ²²	7	6	2101 (1360)	29.6 (5.5)	6.3 (5.3)	26.6 (11)	307.6 (173.7)	0.4 (0.2)	0.39 (0.13)
	10	6	687.7 (106.7)	24.7 (0.8)	1.1 (0.8)	28.1 (9.2)	308.0 (100.6)	0.6 (0.2)	0.51 (0.08)
Smith (2009) ²¹	15	12	996 (330)	26.2 (2.2)	2.3 (3.5)	38.4 (8.8)	437.5 (99.4)	0.6 (0.2)	1.52 (0.52)

AUC = площа під кривою;

Cl = елімінація;

Сmax = максимальна концентрація в плазмі крові;

VDSS = об'єм розподілу в стаціонарному стані.

a = Середні значення (SD).

Анідулафунгін

Коен-Wolkowicz і співавт. нещодавно здійснили оцінку фармакокінетики і безпеки анідулафунгіну в одно-центровому, відкритому дослідженні [24]. В це дослідження було включено 15 пацієнтів (8 новонароджених, у віці 2–30 день після народження і 7 дітей віком 30 днів до 2 років) з ризиком інвазивного кандидозу. Первинну дозу (внутрішньовенно) анідулафунгіну 3 мг/кг вводили протягом 60 хвилин в перший день, а підтримуючу добову дозу 1,5 мг/кг вводили зі швидкістю інфузії 1,1 мг/хв протягом 60 хвилин). Ці дози були розраховані на фармакокінетичних даних, зібраних в дослідженні анідулафунгіну в педіатричній практиці, в якому було

показано що 1,5 мг/кг/добу, призведе до профілю концентрації і впливу ЛЗ, аналогічно до показників дорослих, які отримували 100 мг/добу. Автори прийшли до висновку, що вплив препарату було схожий у новонароджених, немовлят і дітей старшого віку, які отримували однакову дозу з поправкою на масу тіла. Слід зазначити, що в 2 новонароджених, які були підключені до апарату штучного дихання (екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО)), рівень експозиції анідулафунгіну був нижчим. Автори прийшли до висновку, що може бути необхідно для новонароджених та немовлят з ЕКМО вводити дози 2–3 рази вище, але це потребує подальшої оцінки. Не спостерігалось пов'язаних з препаратами серйозних побічних ефектів.

Клінічні дані про ефективність

Клінічних даних, які порівнюють терапію із застосуванням амфотерицину дезоксихолату (стандарту медичної допомоги для новонароджених з кандидозом), і ехінокандинів не вистачає. Опубліковані результати тільки 1 дослідження, в якому всього 7 новонароджених були зараховані безпосередньо в групу порівняння ліпосомального амфотерицину з мікафунгіном для лікування інвазивного кандидозу у дітей. [25] Тим не менш, досвід у недоношених новонароджених включає в себе дані кількох клінічних повідомлень про успішне використання каспофунгіну і мікафунгіну у новонароджених з дуже небагатьма побічними ефектами. Були опубліковані дані тільки про 1 випадок застосування у новонароджених анідулафунгіну [26].

Каспофунгін

Досвід застосування каспофунгіну у недоношених новонароджених включає в себе кілька повідомлень про успішне використання при резистентній кандидемії. У одному з таких звітів (Odió та ін), описано 10 новонароджених (1 триместр, 9 недоношених) з інвазивним кандидозом (*C. Albicans* n = 4, *C. parapsilosis* n = 3, *C. tropicalis* n = 2, В і *C. glabrata* n = 1), які не показали адекватних результатів початкової терапії амфотерицином В дезоксихолатом; показники мікробіологічних культур крові залишаючись позитивними в діапазоні від 13 до 49 днів. [27] Цікаво, що тільки ізоляти *C. glabrata* були резистентні до амфотерицину В. Терапію амфотерицином дезоксихолатом було припинено у всіх пацієнтів і був призначений каспофунгін 1 мг/кг/добу протягом 2 днів, а потім – підтримуюча доза 2 мг/кг/добу. Всі позитивні показники для МБ-культур стали негативними в період від 3 до 7 днів після початку лікування каспофунгіном. Не було зареєстровано побічних ефектів, пов'язаних з використанням каспофунгіну, не повідомляється. Дослідження (Odió і співавтор) використовувало монотерапію каспофунгіном, однак, в кількох публікаціях повідомляється про використання каспофунгіну як доповнення до терапії в лікуванні стійких форм фунгемії у новонароджених, а також у дітей з абсцесом печінки з інфекцією, викликану *C. lipolytica*, а у випадках флуконазолу – резистентні *C. krusei*. [28-33] Одне оглядове дослідження 13 немовлят описує додавання каспофунгіну протягом 6-30 днів після традиційної терапії, – амфотерицин В (n = 4 ліпідна форма, n = 8 дезоксихолат), флуконазол, або комбінація, для лікування кандидозу (*C. Albicans* n = 5, *C. parapsilosis* n = 6, *C. tropicalis* n = 1) [30] Після додавання каспофунгіну, у 11 з 13 немовлят досягнуті негативні МБ-культури крові (у діапазоні 1–21 день). Діти, які не змогли подолати інфекцію були інфіковані *C. Albicans* і обидва отримали тільки 2 дози каспофунгіну як хворі на резистентну кандидемію у термінальній стадії. У цьому дослідженні були відзначені побічні ефекти, в тому числі тромбофлебіт (n = 1), гіпокаліємія (n = 2), і підвищення рівня ферментів печінки (n = 4). Хоча резистентний кандидоз є рідкістю у відділеннях інтенсивної терапії, кілька випадків описують використання каспофунгіну для протигрибкового лікування резистентних інфекцій *Candida* SPP. Один випадок описує використання каспофунгіну для лікування вроджених інфекцій *parapsilosis* *C.* резистентними до амфотерицину В (МПК = 4 мкг/мл) і флуконазолу (МІК = 64 мкг/мл) [34]. Терапію ліпосомальним амфотерицином було припинено і каспофунгін був ініційований на 21 день життя з початковою навантажувальною дозою 5 мг/кг/добу протягом 3 днів, потім по 2,5 мг/кг/добу. Після 7 днів лікування каспофунгіном, МБ-культури крові були негативними для *parapsilosis* *C.* Після 21 днів терапії, не було відмічено побічних ефектів. Друга доповідь описує випадок використання каспофунгіну (1 мг/кг/добу протягом 2 днів, потім по 2 мг/кг/добу) для лікування *C. glabrata* зі зниженою чутливістю до амфотерицину В (МПК = 1 мкг/мл) [35]. МБ-культури

крові залишалися негативними 72 годин після початку лікування каспофунгіном, і не було зареєстровано ніяких побічних ефектів.

Мікафунгін

Кейруш-Telles і співавт. провели міжнародне подвійне сліпе, рандомізоване дослідження, з метою порівняти мікафунгін 2 мг/кг з ліпосомальним амфотерицином В у дозі 3 мг/кг протягом не менше 14 днів в якості першої лінії лікування кандидозу у дітей (віком 0–16 років) [25]. Тільки 7 хворих були молодше 4 тижнів. Хоча результати успішності лікування для обох препаратів (мікафунгін і ліпосомальний амфотерицин) були послідовні у всіх вікових групах (0–16 років), показники ефективності лікування були чисельно більше в групі ліпосомального амфотерицину В порівняно з мікафунгіном у всіх пацієнтів у віці від 4 тижнів до 16 років. З іншого боку, показники ефективності лікування були чисельно вище в групі мікафунгіну в порівнянні з ліпосомального амфотерицином для дня «0» 4-тижневої групи (100% в групі мікафунгіну і 57,1% в групі амфотерицину В). Хоча слід зазначити, невелике число пацієнтів в 4-тижневій групі не дозволяє використовувати ці дані для широкої рекомендації мікафунгіну для лікування новонароджених. Крім того, був зареєстрований 1 випадок рецидиву *C. Albicans* кандидемії в групі мікафунгіну, приблизно через 3 тижні після завершення лікування в групі гострого дисемінованого кандидозу у 4-тижневих новонароджених. Це може бути пов'язано з тим, що дози, використовувані в цьому дослідженні, недостатні, так як як була показана необхідність більш високої дози (15 мг/кг), для досягнення впливу препарату, достатнього для забезпечення проникнення в ЦНС [23]. Автори прийшли до висновку, що мікафунгін може бути так само ефективним, як ліпосомальний амфотерицин для лікування кандидозу у новонароджених, однак, слід застосовувати більш високі дози при лікуванні пацієнтів з відомими або передбачуваними інфекційними ускладненнями на ЦНС. Описане ретроспективне дослідження використання мікафунгіну 0.5–1 мг/кг в групі 4 недоношених дітей (середній [SD] вік (по вагітності) - 24,1 [0,9] тижнів, вага при народженні, 579,3 ± 80,5 г) з кандидозом (*C. Albicans* = 2, *C. glabrata* n = 2) [36]. В результаті лікування було зареєстровано зниження показників бета-D-глюкану.

До цього лікування у всіх 4 дітей не було успішним ні з застосуванням амфотерицину В або флуконазолом (до початку терапії мікафунгіном). Рівні – D-глюкану знизилися і клінічні симптоми покращилися приблизно через 7 днів після початку терапії мікафунгіном у всіх пацієнтів. Немає побічних ефектів, пов'язаних з мікафунгіном. На відміну від інших клінічних досліджень з використання ехінокандинів у новонароджених з резистентною кандидемією, в одному дослідженні ефективності мікафунгіну показані результати недостатньої ефективності [37], графік відгуку описано при додаванні високих доз мікафунгіну (10 мг/кг/добу), якщо посів проб крові залишається позитивним (*C. Albicans* n = 17, *C. parapsilosis* n = 8, *C. guilliermondii* n = 1, *C. krusei* n = 1, інші n = 2) протягом 48–72 годин, незважаючи на застосування комбінованої терапії ліпідного комплексу амфотерицину В (5–7,5 мг/кг/день) і флуконазолу (10 мг/кг/добу). З 19 дітей (середній [SD] термін вагітності, 27 [3.1] тижнів, вага при народженні, 930,6 ± 641,7 г) застосовують лікування мікафунгіном для резистентних кандидоз, вижили тільки 9 (47,4%) і тільки 12 (63,2%) були в стані отримання негативних культур. Цікаво, що з 8 дітей, інфікованих *C. parapsilosis* (сприйнятливі до каспофунгіну), 7 не змогли отримати негативний статус по культурі після додавання мікафунгіну. Автори прийшли до висновку, що досліджувана когорта надзвичайно недоношених новонароджених та використання мікафунгіну в якості препарату третьої лінії може пояснити недостатні результати по ефективності. Єдиний негативний вплив ЛЗ, який був виявлений - статистично достовірне збільшення рівня аспартамінотрансферази після терапії із застосуванням мікафунгіну.

Безпека

Для всіх ехінокандинів було показана безпечність при застосуванні як у дорослих, так і у дітей [15]. Зареєстровано кілька випадків небажаних ефектів, як правило, вони не були серйозними. Всі лікарські засоби включають в інструкцію попередження про можливі порушення функції печінки, в тому числі можливість розвитку печінкової недостатності. Найбільш части-

ми побічними ефектами, зареєстрованими у дорослих і дітей є діарея, гіпертермія, підвищення активності печінкових ферментів, гіпокаліємія, а також небажані реакції, пов'язані з інфузією [15]. Оскільки новонароджені мають високий ризик розвитку гіпербілірубінемії, повинен бути прийнятий до уваги ефект «зсуву» дії ехінокандинів з сайтів зв'язування білірубіну. Тим не менш, мікафунгін в терапевтично значимих концентраціях, не є конкурентноздатним витіснити зв'язування білірубіну з альбуміном, а тому мікафунгін не повинен збільшувати ризик білірубінової енцефалопатії. [38] За нашими даними, вплив на білірубін у зв'язку із зв'язуванням каспофунгіну і анідулафунгіну з альбуміном невідомий.

Каспофунгін

На сьогоднішній день відсутні опубліковані результати проспективних досліджень по визначенню безпеки каспофунгіну у новонароджених. Тим не менш, клінічний досвід показує, що каспофунгін має прийнятний профіль безпеки; у багатьох звітах не встановлено побічних ефектів, зв'язаних з каспофунгіном. [27–29,32,34,35]. Показано, що використання каспофунгіну у новонароджених було пов'язано з підвищенням активності печінкових ферментів. Однак, цей ефект, здається, був оборотним після завершення терапії [19,30,31]. Повідомляли про клінічний досвід - один випадок припинення використання каспофунгіну в зв'язку з гіперкальціємією, що зникла після відміни препарату [21]. Слід зазначити, що більшість з цих досліджень проводилися із залученням новонароджених, які були в критичному стані, з мультиморбідними ускладненнями і каспофунгін був використаний в якості терапії порятунку, часто в поєднанні з деякими лікарськими формами амфотерицину В.

Мікафунгін

За наявними даними, як каспофунгін, мікафунгін має добрі показники переносимості новонародженими, навіть при більш високих дозах (наприклад, 15 мг/кг) [21]. Побічні ефекти, описані в літературі включають гіпокаліємію, підвищення рівнів лужної фосфатази, аланінаміно-трансферази і аспартатаміно-трансферази, флебіт (у місці введення) і підвищення температури [20, 22, 37]. Хоча і не проводилося спеціальних досліджень з метою виявити відмінності у вікових групах, у дослідженні Кейруш-Telles і співавт. порівнювали мікафунгін з ліпосомальним амфотерицином. Дослідники виявили, що частота побічних ефектів, що веде до припинення лікування, була нижчою в групі мікафунгіну в порівнянні з групою амфотерицину, через педіатричних пацієнтів віком від 0 до 16 років [25]. Тим не менш, автори заявили, що характер і частота побічних ефектів була приблизно такою ж, враховуючи мультиморбідні ускладнення в дитячій популяції, що брала участь в дослідженні. Автори не повідомляють конкретних фактів небажаних подій (побічної дії) в групі молодше 4 тижнів.

Практичні міркування

Як амфотерицин В, протигрибкові препарати групи ехінокандинів вводяться внутрішньовенно. Через наявність потенційних проблем з сумісністю лікарських засобів, це може бути проблематичним у новонароджених, коли паралельно застосовуються інші внутрішньовенні препарати та/або парентеральне харчування (ПХ). Амфотерицин, в тому числі ліпідні форми, несумісний з розчинами, що містять натрій та натрієві солі. Каспофунгін не є стабільним з розчинами, що містять декстрозу, і, отже, несумісний з ТПС. З іншого боку, мікафунгін і анідулафунгін стабільні при розведенні у фізіологічному розчині, і розчинах що містять декстрозу, що робить використання мікафунгіну більш привабливими у новонароджених при використанні ПХ. Що стосується лікарських взаємодій, ехінокандини мають значні переваги в порівнянні з протигрибковими препаратами групи азолів. Протигрибкові лікарські засоби групи Азолів по метаболізму залежать від системи цитохрому 450 і Р-глікопротеїну, в той час як системи цитохрому 450 і Р-глікопротеїну беруть мінімальну участь у метаболізмі ехінокандинів. Відсутність участі цих метаболічних шляхів обмежує кількість лікарських засобів, які взаємодіють з ехінокандинами. Незважаючи на те, що метаболізм каспофунгіну посилюється, коли паралельно введені фенітоїн, карбамазепін, дексаметазон, рифампіцин, ефавіренз і невірапін, ці препарати (за винятком дексаметазону) рідко вводять новонародженим. Вимога першої підвищеної дози

також може впливати на вибір ехінокандину у новонароджених. На відміну від каспофунгіну і анідулафунгіну, для мікафунгіну не потрібна перша підвищена доза. Разом з даними фармакокінетичних досліджень, ці практичні міркування повинні бути прийняті до уваги при виборі (та включенні у формуляр в дитячих медичних закладах) препаратів ехінокандину.

Обговорення

Клінічні практичні рекомендації США щодо контролю кандидозу (видання 2009, доповнене), за участю Американської асоціації спеціалістів з інфекційних хвороб рекомендує лікарські засоби групи ехінокандинів для лікування кандидозу у новонароджених в ситуаціях, в яких токсичність або резистентність збудника виключає терапію амфотерицином В або флуконазолом [9]. Ехінокандини пов'язані з декількома терапевтичними ефектами та активні щодо азолів, до яких резистентні збудники *Candida SPP.* і клітинні оболонки інших збудників, що робить доцільним розглянути цей клас протигрибкових препаратів для використання у відділеннях інтенсивної терапії. Хоча були повідомлення про перехідні підвищення рівнів печінкових ферментів, пов'язаних з використанням ехінокандину, на відміну від амфотерицину В, ехінокандини мають хороший профіль ниркової безпеки у новонароджених, що робить цей клас лікарських засобів більш бажаним для використання у відділеннях інтенсивної терапії. Тим не менш, відсутні опубліковані дані розширених досліджень фармакокінетичних характеристик, параметрів ефективності і безпеки. Є більша кількість фармакокінетичних досліджень по оцінці застосування мікафунгіну у новонароджених, ніж для каспофунгіну і анідулафунгіну. Крім того, немає ніяких досліджень по оцінці оптимальної дози каспофунгіну при інфекційних ускладненнях на ЦНС, однак у новонароджених були вивчені кілька різних доз мікафунгін (0,75, 1,5, 3, 5, 10 і 15 мг / кг) [20–22]. Інтегрально, ці дослідження показують тенденцію до наявності підвищеного кліренсу у новонароджених раннього віку (<3 тижнів), однак, Neofax довідник по неонатальним препаратам, рекомендує мікафунгін у дозі 10 мг/кг/день, незалежно від післяпологового віку [39]. Вивчали широкий діапазон доз для пацієнтів різного віку, хоч важко рекомендувати відповідний віку режим дозування, але ясно, що у випадках підозрюваної або підтвердженої інфекції ЦНС необхідні більш високі дози мікафунгіну (10–15 мг/кг/добу).

Багато експертів вважають, що каспофунгін і мікафунгін можуть бути взаємозамінними, однак, накопичено більше наукових даних, які підтримують використання мікафунгіну в цій популяції і опубліковано результати більшої інформації по результатам фармакокінетичних досліджень, які роблять стратегії дозування (для вказаного лікарського засобу) більш надійними. В дослідженнях ефективності у цій популяції не вистачає проспективних клінічних даних для цієї популяції пацієнтів. Хоча деякі дослідники повідомили про позитивні результати у новонароджених (як для каспофунгіну і так і мікафунгіну), практика була обмеженою із застосуванням комбінованої терапії амфотерицином В або після цього курсу, при неефективності традиційної терапії, що робить рекомендації використання ехінокандинів в якості терапії першої лінії складним завданням. Тільки в 1 дослідженні безпосередньо здійснювалось порівняння з традиційною терапією використання мікафунгінів в педіатричній практиці, однак, в план дослідження не був включений пункт, з метою виявити відмінності між різними віковими групами [25]. Очевидно, що проспективні дослідження з оцінки дози, ефективності і безпеки ехінокандинів у новонароджених на даний час є виправданими.

Резюме

Виходячи з даних вищеописаних досліджень, немає достатніх доказів, які б підтримували поширені рекомендації щодо застосування ехінокандинів у новонароджених в якості першої лінії терапії. Через відсутність фармакокінетичних і проспективних клінічних досліджень, ехінокандини повинні бути зарезервовані для випадків, коли звичайна терапія не може бути використана, наприклад, у присутності резистентності або токсичності. Якщо ЛЗ групи ехінокандинів буде використовуватися в цій популяції, дані, представлені в даному огляді, можуть бути основою для рекомендації використовувати мікафунгін, порівняно з іншими ЛЗ групи ехінокандинів. Коли підозрюється ураження ЦНС, слід використовувати більш високі дози мікафунгіну (10–15 мг/кг/добу). За рівнем печінкових ферментів, білірубину, і показниками калію слід пильно

стежити. Хоча ехінокандіни є перспективним класом протигрибкових препаратів для використання у відділеннях інтенсивної терапії, повинні бути проведені великомасштабні проспективні контрольовані випробування до початку широкого застосування і рекомендації використання ехінокандинів в якості терапії першої лінії або в складі комбінованої терапії у новонароджених кандидоз.

Келлі Е. Каудле Доктор фармації (BCPS PhD), доцент відділу Практики фармації і адміністративних наук, Джеймс Л Уїнкль, Фармацевтичний коледж, Університет Цинциннаті, Огайо; дослідник-фармацевт, Дитяча лікарня Медичного центру Цинциннаті

Аманда Г Інгер, Доктор фармації, фармацевтичний коледж, університет Теннессі; член спільноти фармацевтів, відділ Delta Kroger Pharmacy, Мемфіс

Доун Р. Батлер Доктор фармації, Відділення інтенсивної терапії новонароджених, Спеціаліст клінічної фармації / Координатор клінічної фармації Дитяча Лікарня медичного центру Цинциннаті, ад'юнкт-професор клінічної Практики фармації і адміністративних наук, Помічник відділу в Джеймс Уїнкль фармацевтичний коледж, Університет Цинциннаті

Девід П Роджерс Доктор фармації (PhD FCCP), перший госпіталь Теннессі, повноважний Голова комітету передового досвіду в галузі клінічної фармації, заступник декана з досліджень, професор кафедри клінічної фармації, коледж фармакології, Університет Теннессі, Мемфіс, Теннессі

Кореспонденція: д-р Caudle, Kelly.caudle @ uc.edu

Передрук / Online Access: www.theannals.com/cgi/reprint/aph.1Q346

Конфлікт інтересів: автори не повідомляли

Посилання

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
2. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63. DOI 20/1/133 [pii]10.1128/CMR.00029-06
4. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:635-41. DOI 00006454-200407000-00009 [pii]
5. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31. DOI 10.1086/504810
6. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-40.
7. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 499-504.
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY

Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.

9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35. DOI 10.1086/596757

10. Steinbach WJ, Perfect JR. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2011.

11. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6. DOI 10.1128/JCM.01901-07

12. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:504-8.

13. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, 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. DOI 10.1086/520194

14. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:166-77. DOI 10.1345/aph.1M139

15. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71:11-41. DOI 10.2165/11585270-000000000-00000

16. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-45. DOI 10.1128/AAC.49.11.4536-4545.2005

17. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-24. DOI 10.1128/AAC.49.8.3317-3324.2005

18. Stone JA, Xu X, Winchell GA, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:815-23.

19. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:869-75. DOI 10.1128/AAC.00868-08

20. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110-5. DOI 10.1097/01.inf.0000245103.07614.e1

21. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:412-5. DOI 10.1097/INF.0b013e3181910e2d

22. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:93-9. DOI 10.1038/clpt.2009.200

23. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163-71. DOI 10.1086/524063

24. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:702-7. DOI 10.1038/clpt.2011.26

25. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 820-6. DOI 10.1097/INF.0b013e31817275e6

26. Varisco BM, Benner KW, Prabhakaran P. Neonatal peritoneal candidiasis successfully treated with anidulafungin add-on therapy. *Ann Pharmacother* 2009;43:1907-10. DOI 10.1345/aph.1M350

27. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-7.

28. Belet N, Ciftci E, Ince E, et al. Caspofungin treatment in two infants with persistent fungaemia due to *Candida lipolytica*. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:559-62. DOI 10.1080/00365540500404052

29. Haase R, Kreft B, Foell J, Kekule AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol* 2009;26:575-8. DOI 10.1111/j.1525-1470.2009.00989.x

30. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-7. DOI 10.1038/sj.jp.7211380
31. Natale F, Castronovo A, Regoli D, De Curtis M, Manzoni P. Successful treatment with caspofungin of refractory *Candida krusei* candidemia in a very low birth weight preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:452. DOI 10.1097/INF.0b013e31819d1cf1
32. Filippi L, Poggi C, Gozzini E, Meleleo R, Mirabile L, Fiorini P. Neonatal liver abscesses due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatr* 2009;98:906-9. DOI 10.1111/j.1651-2227.2009.01225.x
33. Castagnola E, Franceschi A, Natalizia AR, Mantero E, Tuo P. Combined antifungal therapy for persistent central venous catheter-related candidemia in extremely low birth weight neonates. *J Chemother* 2009;21:234-5.
34. Yalaz M, Akisu M, Hilmioglu S, Calkavur S, Cakmak B, Kultursay N. Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses* 2006;49:242-5. DOI 10.1111/j.1439-0507.2006.01220.x
35. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:282-3. DOI 10.1097/01.inf.0000200141.46957.7100006454-200603000-00034 [pii]
36. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, Sano R, Nishikubo T, Takahashi Y. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int* 2009;51:220-4. DOI 10.1111/j.1442-200X.2008.02726.x
37. Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol* 2009;29:738-43. DOI 10.1038/jp.2009.75
38. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:840-2. DOI 10.1097/INF.0b013e3181a0cfd1
39. Young TE, Mangum B. *Neofax* 2009. 22 ed. Ann Arbor, MI: Thomson Reuters, 2009.

The Annals of Pharmacotherapy n 2012 January, Volume 46 theannals.com

KE Caudle et al.

Uso de Equinocandinas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

KE Caudle, AG Inger, DR Butler, y PD Rogers

Ann Pharmacother 2011;45:xxxx.