

## 黴菌感染治療新趨勢

黴菌感染治療新趨勢

黃莉茵<sup>1,2</sup> 王春玉<sup>1,2</sup> 張藏能<sup>2,3</sup>

新光吳火獅紀念醫院<sup>1</sup> 藥劑部<sup>2</sup> 感染管制委員會<sup>3</sup> 感染科

### 前 言

醫療侵入性的檢查及廣效性抗生素使用量的增長，促使黴菌感染的比例隨之攀高 [1]。根據美國研究的資料指出，每年大約有 50 萬人出現全身性黴菌感染，尤其是免疫功能受損的病患，例如：接受化學治療的癌症病人，或是接受器官與骨髓移植的病人，感染全身性黴菌的機率尤其高，且黴菌感染導致的死亡率高，在美國，其死亡率就佔所有感染性疾病的第 7 名[2]。新光醫院自民國 84 年度至民國 93 年度，院內黴菌感染平均比例由 10.1% 上升至 16.7%，為院內感染常見致病菌種的首位；且在院內感染菌血症方面，黴菌感染的比例，在民國 93 年度，也增加至 14.8%。所以，侵入性黴菌感染症所引起的一連串連鎖效應（包括：菌種急速產生抗藥性等）是不容我們大家所忽視的。

可能引起侵入性黴菌感染症的菌種除了麴菌屬(Aspergillus) 之外，還包含念珠菌屬 (Candida species)。雖然，多數的念珠菌感染可能來自 *Candida albicans*，但是 *non-albicans* 念珠菌的感染也不斷增加。目前，*C. glabrata* 已躍升為數一數二的 *non-albicans* 念珠菌感染的主要菌株。抗黴菌藥物（如：azole 類）抗藥性的發生使得藥物治療成效更加侷限。根據院內感染研究小組 (National Nosocomial Infections Surveillance System) 取得疾病控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) 的資料指出[3]，從西元 1980 至 1992 年，院內的黴菌感染率幾乎增加一倍。這種迅雷不及掩耳的成長速度，使得原有的抗黴菌藥物已不敷使用，大家期待的是新的抗黴菌藥物的發展，治療這些所謂的難纏的感染症。

### 黴菌治療藥物

目前傳統抗黴菌藥物主要可分為以下幾類：

- 一、烯類(polyene)抗黴菌藥，如：nystatin、amphotericin B、amphotericin B lipid complex、amphotericin B cholesteryl sulfate 及 amphotericin B liposomal；
- 二、Pyrimidine 抗黴菌藥，如：flucytosine；
- 三、Azoles 類抗黴菌藥；
- 四、Griseofulvin 及 terbinafine 等。

由於全身性黴菌感染的治療費用與死亡率兩者都持續攀升，因此，美國藥物食品管理局在西元 2001 年以優先審查方式 (priority review) 通過新藥 caspofungin 上市。另外，voriconazole 的口服和靜脈注射製劑也相繼獲上市許可[4,5]。

#### 一、烯類(polyene)抗黴菌

Amphotericin B 於西元 1956 年被發明。主要用於治療嚴重及具有致命危險的全身性黴菌感染，例如：麴菌病 (aspergillosis)、隱球菌病(cryptococcosis)、全身性的念珠菌病、芽生黴菌病(blastomycosis)、孢子絲菌病 (sporotrichosis)、組織漿菌病 (histoplasmosis)、白黴菌病(mucormycosis) 及球孢子菌病 (coccidioidomycosis)等。

Amphotericin B 是一種具有制菌或殺菌作用的抗黴菌劑。其所產生的藥效主要視其可達到生物體組織內濃度而定，藥理作用為在黴菌的細胞膜內與固醇 (sterols) 結合而造成細胞膜通透性的改變，導致細胞內成分的洩露或細胞產生裂解造成黴菌細胞死亡。目前，amphotericin B 仍為治療黴菌感染的主流，但本身藥物的毒性或是因劑量增加而導致的副作用 (dose-dependent adverse effect)，限制該藥物在臨床上的使用[6]。

Amphotericin B 靜脈注射給藥時，建議以緩慢的輸注方式給予(2 至 6 小時的時間)，輸注濃度為 0.1mg/mL，每日最大劑量為 1.5 mg/kg，稀釋液 pH 值應超過 4.2，並要使用 5%葡萄糖溶液來稀釋。治療的療程須因感染病原、部位及嚴重度來決定，一般為 4 至 12 週，或以累積劑量達 1 至 4 克為治療目標。對於糖尿病患而言，無法避免的是葡萄糖溶液可能會造成血糖過高，在使用時應注意病患血糖的變化，必要時用胰島素來控制[7]。

### 1.測試劑量(test dose)的必要性？

為了預防藥物引起的過敏反應而給予 amphotericin B 1mg 當作測試劑量；由低劑量在幾天內慢慢加至最大量。這種給藥方式的必要性到目前為止還沒有可靠的資料可以評估，只是許多學者認為，測試劑量沒有過敏反應並不代表以後投予藥物可以安全無虞[7]。

### 2.當靜脈給藥時，病患出現耐受不良，要如何處理？

施予解熱劑 (例如: acetamino-phen)、抗組織胺、aspirin 或止吐劑，可以改善耐受性不佳的情形。Meperidine 可以縮短某些患者因輸注 amphotericin B 而發生寒顫及發燒的時間。在施打 amphotericin B 之前或期間，靜脈注射低劑量的腎上腺皮質類固醇，可以減少發燒反應，但因為腎上腺皮質類固醇與 amphotericin B 有藥物交互作用的關係 (兩者雖具相容性，但腎上腺皮質類固醇可能會增強 amphotericin B 所引起的低血鉀現象，而增加發生心功能障礙的可能)，因此，皮質類固醇之劑量與授予的時間應保持在最小程度。

Amphotericin B 若以快速靜脈輸注會引起低血壓、低血鉀症、心律不整及休克，故應加以避免。部份研究指出，為了節省醫療花費，臨床上若病患未發生耐受不良的情形，而卻常規性的給予病患耐受不良的處理 (pretreatment regimens)方式並不妥當[8]。

Amphotericin B 腎毒性的發生率約 15%至 80% [9,10]，引發腎毒性的危險因子包括：1.平均每日劑量過高；2.併用其他可能造成腎毒性的藥物；3.病患本身的腎功能就不好[10]。

臨床上，在施打 amphotericin B 前，可以先給予適量的食鹽水輸注(saline hydration) 減少發生腎毒性的發生，或改以 amphotericin B 脂質劑型治療。在西元 1995 年至 1997 年，amphotericin B 的改良劑型像是微脂粒劑型的微脂體 (liposome); liposomal amphotericin B; ABLC:amphotericin B lipid complex; ABCD: amphotericin B colloid dispersion 及 L-AmB: liposomal amphotericin B 相繼問市。

### 3.何謂微脂體(liposome)？

微脂體是脂質空心微球，體徑約 0.0025-3.5 μm，懸浮於水相中，脂質膜主要是由磷脂分子的磷酸端所構成的脂質雙層(liposome bilayers)。磷脂分子的磷酸端為親水性，脂質端為疏水性，由此所形成的脂質層雙面為親水，夾層內為疏水之膜，類似細胞膜。水溶性物質(藥物等)可包在球心之溶液，油性物質則可夾在球皮膜層內(類似三夾板)。因此微脂體可當作水性物質及油性物質之載體。Liposomal amphotericin B 劑型的優點

是可給予較高的劑量 (3mg/kg/day)，相較於傳統的 amphotericin B 具低的腎毒性發生率分別為 18.7%與 33.7%(表一)[11-19]。

## 二、Pyrimidine 抗黴菌藥

Flucytosine 在西元 1972 年經美國政府核准上市。使用口服的吸收效果良好，不需靜脈注射，對隱球菌病 (cryptococcosis) 也有不錯的療效，但是單獨使用 flucytosine，隱球菌容易產生抗藥性，治療效果因而減弱。為提昇治療效果，學者嚐試併用 amphotericin B 與 flucytosine 兩者一起用來治療隱球菌腦膜炎，經由臨床試驗證實併用後 flucytosine 不易產生抗藥性，並大大縮短了 amphotericin B 的使用天數，治療時程可由 10 週減為 6 週，同時腦膜炎復發率也有明顯的下降。Flucytosine 主要的副作用包括：皮膚紅疹、噁心、嘔吐及肝功能異常等。根據美國感染疾病協會 (Infectious Disease Society of America) 於西元 2000 年所訂定 "治療隱球菌病的準則" 中提及：免疫力正常的成年病患和非愛滋病免疫力不全的成年病患隱球菌腦膜炎感染的治療建議，標準治療是以 amphotericin B (0.7-1 mg/kg/day) 加上 flucytosine (100mg/kg/day) 治療 6-10 週；另一種治療方式是以 amphotericin B (0.7-1mg/kg/day) 加上 flucytosine (100 mg/kg/day) 治療 2 週，接著以 fluconazole (400 mg/day) 治療最少 10 週，研究亦指出：使用 amphotericin B 合併 flucytosine 治療 2 個星期，有 60% 至 90% 的病人腦脊髓液呈無菌的狀態[20-22]。

## 三、Azoles 類抗黴菌藥

依據化學構造的不同，azoles 類抗黴菌藥又可區分為 imidazole 與 triazoles。提到 imidazoles，就以 ketoconazole 為 azoles 類當中的標準藥物。至西元 1990 年代中期，兩個廣效的口服 triazoles，包括 itraconazole 與 fluconazole 被發展出來。Fluconazole 屬親水性藥物，80% 原形藥物從腎臟排出，高組織濃度在腦脊髓液、腹膜液及尿液。對於病患罹患念珠菌感染，可先選用 fluconazole 治療；但若菌株為 *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*，則需使用 amphotericin B。口服的 fluconazole 已被美國藥物食品管理局核准以單次服藥的方式來根除念珠菌感染。Itraconazole 則可以口服的方式治療麴菌病感染。

在肝功能不正常之病患不應使用 itraconazole，除非經評估潛在效益高於肝臟受損之危險性。經評估仍選擇使用 itraconazole 時，應小心監測肝臟酵素值。持續治療一個月以上之病人和服用中出現厭食、噁心、嘔吐、異常疲倦、黃疸、腹部疼痛、尿液顏色變深或糞便變白的症狀時必須監測肝功能。

Itraconazole 主要經由肝臟代謝，肝硬化病人之生體可用率會降低，故必要時應檢測 itraconazole 之血中濃度並調整劑量。因胃內酸度降低時，itraconazole 吸收會受影響。因此，如病人同時處方胃酸中和藥物 (如:aluminium hydroxide) 時，應在服用 itraconazole 至少 2 小時後才服用。由於 itraconazole 用於小兒科之臨床數據極為有限，原則不建議使用，除非經評估其效益高於其危險性。腎臟功能不良病人之生體可用率可能降低，故建議檢測 itraconazole 之血中濃度以調整劑量。

## 四、Griseofulvin 及 terbinafine

### 1.Griseofulvin:

Griseofulvin 由 penicillium 菌衍生而得，雖然目前尚無資料明確顯示 griseofulvin 與 penicillin 具有交叉敏感 (cross-sensitivity) 的反應，但理論上對於使用 penicillin 類抗生素會產生過敏的人，亦應謹慎使用。目前 griseofulvin 臨床使用較少，一般已被 itraconazole 及 terbunafine 取代。Griseofulvin 為黴菌抑制劑，作用機轉可能是破壞細胞分裂期的紡錘體，中止細胞分裂，可用於治療皮膚及毛髮及指(趾)甲的表皮黴菌感染。因水

溶性差，可建議病患服用時和食物一起服用可得到較高的血中濃度。在部份動物實驗中，本藥曾發現致肝癌(hepatoma)及甲狀腺惡性腫瘤，雖然目前尚無充分資料證實 griseofulvin 具致癌性，但在臨床上長期使用仍需嚴密監測。Griseofulvin 會通過胎盤，且曾有懷孕初期婦女使用本藥致畸胎之報告，因此，孕婦最好避免使用。與口服避孕藥長期併用時，可能降低口服避孕藥之效果，又因 griseofulvin 可能會引起光敏感性(photosensitivity)反應，因此，建議服用患者應避免過度日曬或長期戶外活動。

## 2. Terbinafine:

沒有證據顯示老年人的劑量需不同於年輕病人的劑量，但老年人要服用 terbinafine 時，必須考慮到原先已有腎或肝功能障礙的情況。穩定且慢性肝或腎功能異常的病人(肌胺酸酐廓清率小於 50 公撮/分鐘或血清肌胺酸酐大於 300 微莫耳/公升)，應使用建議劑量的一半。此類病人應在用藥前後追蹤檢查其肝功能，當病人出現無理由的噁心、食慾缺乏、疲倦而肝功能異常時，則須作肝功能檢查。若病患檢查初為肝功能不正常時或病人有明顯症候例如：黃疸、茶尿或大便顏色蒼白時，則立刻需停用本藥品。患者服用超過 6 週時，建議檢測肝功能檢查，terbinafine 的其他副作用還包括：服用 terbinafine 的病患，約 10% 以上的病患會有腸胃方面的副作用，例如：飽脹、噁心、消化不良、輕度腹痛或腹瀉等。約小於 1% 的病患，在服用後會有味覺障礙(含味覺喪失)，通常停止使用藥品數星期後即可恢復。

## 黴菌治療新趨勢

### 一、新一代的 triazole

包括：voriconazole、posaconazole、ravuconazole，其皆有相似的最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)。Voriconazole 及 ravuconazole 有注射針劑及口服的劑型而 posaconazole 只有口服的劑型。Posaconazole 主要為 sterol C14 deme-thylation 的抑制劑，特別針對麴菌屬。Posaconazole 體外活性優於 itraconazole，posaconazole 為 cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) 抑制劑；半衰期為 25 小時。目前正在進行第三階段試驗 (phase III trials)，商品名仍未訂定[23,24]。Posaconazole 主要適應症為器官移植病患 (graft-vs-host disease, GVHD) 抗黴菌藥物的預防；治療反覆性麴菌病感染。Ravuconazole 為廣效性的抗黴菌藥，建議給予起始劑量 (loading dose)，並和食物一起服用。生體可用率 (bioavailability) 以水溶液 (solution) 優於膠囊 (capsules)。Ravuconazole 主要由肝臟代謝，使用 ravuconazole 時要注意和可能會影響 CYP3A4 代謝西藥物的交互作用。Ravuconazole 不似 itraconazole，其半衰期約為 168 小時(一星期)[23,24]。Vori 對於酵母菌型 (yeast form) 及菌絲性 (mold form) 黴菌皆有抗菌活性。口服和注射劑型吸收皆好，主要是口服劑型成份加入 cyclodextrin 作為附形劑。Vori 使用適應症為治療嚴重的麴菌病。對於進展性可能致命的感染的免疫缺陷病人的治療，包括急性侵入性黴菌感染，對於 fluconazole 產生抗藥性的嚴重侵入性念珠菌病和足分支黴菌屬和鐮孢黴菌屬引起的嚴重真菌感染。最常見的不良反應為視力障礙、肝功能相關檢驗數值的上升和皮疹，均為輕至中度，通常不會導致治療中斷 [24]。我國健保局也於民國 92 年 11 月 1 日起，已給付 voriconazole 針劑和口服劑型使用適應症(表三)。

### 二、Echinocandins

Caspofungin 是一個半合成的脂 (lipopeptide)，它是全新一類的抗黴菌藥物，屬於 echinocandins 的衍生物，可以抑制黴菌 glucan 的合成 [25]。Echinocandins 類抗黴菌藥包括 caspofungin、andalgungin 與 micafungin，目前只有 caspofungin 研發成功上市。在此之前，其他抗黴菌都是藉著改變細胞膜來抑制黴菌，但是 caspofungin

卻是藉著抑制多數致病性黴菌特有，但哺乳類不存在的細胞壁的一個成分-β-D-glucan，來抑制細胞壁的合成。實驗室研究顯示，caspofungin 對麴菌屬與念珠菌屬具有活性，包括對其他藥物具抗藥性者；根據動物試驗，caspofungin 對 *Pneumocystis carinii* 也有療效，但對 *Cryptococcus neoformans* 或 *Mucor* 屬無效。美國政府核准 caspofungin 的依據，是來自一個開放性非比較型的臨床試驗[25-27]，試驗對象為 69 位免疫功能不全，可能患有或確定罹患麴菌病的病人，這些病患對以下治療無效或無法忍受副作用: amphotericin B、amphotericin B 脂肪配方，或一種 azole 類抗黴菌藥物。病人平均接受 34 天的 caspofungin 注射，其中 26 位病患 (41%) 臨床試驗結果顯示，病人對 caspofungin 耐受力良好，最常見的藥物不良反應發生在約 3% 的病人，包括臉潮紅、發燒、噁心、嘔吐與因為靜脈輸注造成的合併症，例如靜脈炎。Caspofungin 的懷孕用藥分級為 C 級，亦即危險性無法排除，但是如果預期效益超過對胎兒的危害，孕婦仍然可以使用。目前不知藥品是否分泌進入乳汁，親自哺乳的母親應當謹慎，而對於年紀在 18 歲以下兒童使用 caspofungin 的安全性與療效尚未確立。Caspofungin 適應症是作為對其他治療 (例如: amphotericin B、amphotericin B 脂肪配方、和/或 itraconazole) 無效，或無法忍受的侵入性麴菌病感染的靜脈注射治療的另一個選擇[29]。

健保局也於民國 92 年 8 月 1 日起，給付 caspofungin 凍晶注射劑(50mg/vial)，給付適應症為 "適用於其他治療方法無效或不能忍受的侵入性麴菌病治療的第二線用藥" 健保單價為 12,236 台幣。Caspofungin 並非 cytochrome P450 (CYP450) 酵素系統良好的受質每體，但是部份資料顯示，某些會誘導或影響藥品清除的藥物，例如: carbamazepine、phenytoin 或 rifampicin 等，可能會改變 caspofungin 的血中濃度。Caspofungin 無法從腸胃道吸收，給藥方式為靜脈注射，滴注 1 小時，注射最初 30 分鐘幾乎不會有藥品代謝或排出。在血中與蛋白質高度結合 (97%)，在肝臟中慢慢被水解或乙醯化，它會自我分解，排除半衰期為 9 至 11 小時，尿液濃度低於 2%。腎臟功能不好或是輕微肝功能不佳的病患，不需要調整劑量，中度肝功能不佳的病人可以調整劑量。從初時每日 70 毫克，隨後每日 50 毫克。肝功能重度不佳者，目前沒有使用的經驗，至於治療療程，需要根據感染嚴重度，免疫功能是否恢復，以及臨床反應而調整，臨床試驗研究的平均治療期為 34 天[25,26]。

## 結 論

目前，新一代的 azole 類及 echin-ocandins 類抗黴菌藥皆被證實對於侵入性麴菌病、*C. glabrata* 或其他念珠菌感染都有效，但微生物會盡一切可能產生抗藥性突變株來延續生命。不斷尋找和研發新的抗黴菌藥物是治標的方式，正確的使用抗黴菌藥物及減少侵襲性醫療裝置的使用，如導尿管或中心靜脈導管等，才是防治黴菌感染根本的方法。

表一 Amphotericin B 不同劑型副作用比較

副作用	Abelcet <sup>a</sup>	AMB <sup>b</sup>	Amphotec <sup>c</sup>	AMB	AmBisome <sup>d</sup>	AMB
寒顫 (chills)	18%	—	77%	53%	20.0%	56.0%
發燒 (fever)	14%	—	49%	43%	18.0%	43.0%
反胃 (nausea)	9%	—	8%	6%	13.0%	10.0%
嘔吐 (vomiting)	8%	—	9%	6%	6.0%	7.0%
呼吸困難 (dyspnea)	12%	8%	8%	4%	4.7%	7.3%
高血壓 (hypertension)	—	—	6%	6%	7.9%	16.3%
低血壓 (hypotension)	9%	9%	12%	6%	3.5%	8.1%
心動過速 (tachycardia)	5%	0%	6%	4%	2.3%	12.5%
低血鉀 (hypokalemia)	5%	—	17%	20%	42.9%	50.6%
低血鎂 (hypomagnesemia)	—	—	6%	9%	20.4%	25.6%
腎毒性 (nephrotoxicity)	28%	47%	8%	43%	18.7%	33.7

<sup>a</sup>:amphotericin B lipid complex; <sup>b</sup>:amphotericin B;  
<sup>c</sup>: amphotericin B cholesteryl sulfate; <sup>d</sup>: liposomal amphotericin B  
 註：摘自參考文獻 [15-19]。

表二 Voriconazole 針劑和口服劑型的成分含量，健保單價與已給付生效日期

成份	成份含量	價格 (元)	起 迄
Voriconazole tablets	200 mg	1,404	92.11.01 - 迄今
Voriconazole tablets	50 mg	390	92.11.01 - 迄今
Voriconazole solution for injection	200 mg	4,894	92.11.01 - 迄今

### 參考文獻

1.Christof VE, Bernd J, Wolfgang K, et al: Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis. Drugs2005;65:179-214.

2. Pacetti SA, Gelone SP: Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003;37:90-8.
3. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al: Nosocomial bloodstream infection in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
4. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, et al: Secondline therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:878-81.
5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive Aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
6. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Ref Infect Dis* 1990;12:308-29.
7. Kintzel PE, Smith GH: Practical guidelines for preparing and administering amphotericin B. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:1156-64.
8. Khoo SH, Bond J, Denning DW: Administering amphotericin B—a practical approach. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:203-13.
9. Burgess JL, Birchall R: Nephrotoxicity of amphotericin B, with emphasis on changes in tubular function. *Am J Med* 1972;53:77-84.
10. Bishara J, Weinberger M, Lin AY, et al: Amphotericin B—not so terrible. *Ann Pharmacother* 2001;35:308-10.
11. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-8.
12. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
13. Delucca AJ, Walsh TJ: Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1-11.
14. Adler-Moore JP, Olson JA, Proffitt RT: Alternative dosing regimens of liposomal amphotericin B (AmBisome) effective in treating murine systemic candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1096-102.
15. Anaissie EJ, White MH, Uzun O, et al: Amphotericin B lipid complex versus amphotericin B for treatment of invasive candidiasis. Presented at 35th ICAAC, 1995.
16. White MH, Anaissie EJ, Kusne S, et al: Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:635-42.

17. Abelcet (Amphotericin B Lipid Complex) Product Information. The Liposome Company. Princeton, NJ. December 1996.
18. Amphotec (Amphotericin B Choles-teryl Sulfate Complex for Injection) Product Information. Sequus Pharmaceuticals. Men-lo Park, Calif. October 1996.
19. AmBisome (Amphotericin B Liposome for Injection) Product Information. Fujisawa USA Inc. Deerfield, IL. August 1997.
20. Michael S, Richard J, Robert A, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
21. Patel R: Antifungal agents Part I Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1205-25.
22. Bennett JT, Dismukes WE, Duma RT, et al: A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301:126-31.
23. Kauffman CA, Lynch JP: New antifungal agents. *Semin Respir Infect* 2004;25:233-9.
24. Blot S, Vandewoude K: Management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Drugs* 2004;64:2159-75.
25. Hoang A: Caspofungin acetate: An antifungal agent. *Am J Hosp Pharm* 2001;58:1206-14.
26. Levien TL, Baker DE, Cada DJ: Caspofungin. *Hospital Pharmacy* 2001;36:522-33.
27. Maertens J, Raad I, Sable CA, et al: Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations, or azoles. Paper presented at 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario; 2000 Sep 17-20. Abstract 1103.
28. Cancidas product information. Merck & Co.; January 2001.
29. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.