



# Antifungal *Echinocandin*

Johan Indra Lukito

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Infeksi fungal invasif (IFI) masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien *immunocompromised*. Pilihan antifungal yang tersedia untuk IFI terbatas pada *polyene*, *triazole*, dan *echinocandin*. *Echinocandin*, yang terdiri dari *caspofungin*, *micafungin*, dan *anidulafungin*, merupakan golongan antifungal terbaru yang saat ini banyak digunakan untuk pengobatan IFI. *Echinocandin* memiliki beberapa keunggulan seperti aktivitas fungisidal yang poten terhadap sebagian besar spesies *Candida*, rendahnya resistensi, profil keamanan yang lebih baik, serta interaksi dengan obat lain yang lebih sedikit.

**Kata kunci:** *Anidulafungin*, antifungal, *caspofungin*, *echinocandin*, kandidiasis, *micafungin*

## ABSTRACT

Invasive fungal infection (IFI) is still a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. The antifungal choices available for IFI are limited to polyene, triazole, and echinocandin. Echinocandin, which consists of caspofungin, micafungin, and anidulafungin, is the newest class of antifungal which is currently widely used for the treatment of IFI. Echinocandin has several advantages such as potent fungicidal activity against most *Candida* species, low resistance, better safety profile, and less drug interaction. **Johan Indra Lukito. Antifungal Echinocandin**

**Keywords:** Anidulafungin, antifungal, candidiasis, caspofungin, echinocandin, micafungin

## INFEKSI FUNGAL INVASIF

Infeksi fungal invasif (IFI) masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien yang mengalami pelemahan sistem imun tubuh atau *immunocompromised*, seperti pasien AIDS, kanker, transplantasi organ, atau penyakit autoimun yang membutuhkan terapi immunosupresif.<sup>1-4</sup> Tidak seperti infeksi fungal superfisial yang menyebabkan penyakit lokal, jinak, atau *self-limiting*, IFI menyebar ke dalam sirkulasi darah dan organ tubuh secara sistemik.<sup>1,5-8</sup> IFI sering disebabkan oleh ragi seperti *Candida* dan *Cryptococcus*; kapang seperti *Aspergillus*, *Fusarium*, atau *Mucor*; atau jamur dimorfik, termasuk *Coccidioides*, *Blastomyces*, atau *Histoplasma*.<sup>1,5-9</sup>

*Candida* merupakan penyebab tersering IFI.<sup>1,4,10</sup> Kandidiasis invasif (KI) mencakup kandidemia, kandidiasis diseminata yang melibatkan organ dalam, dan kandidiasis diseminata kronis.<sup>4,10</sup> Pada tahun 2007, hasil studi EPIC II pada 1.265 ICU di 75 negara mengungkapkan bahwa 19% patogen yang diisolasi dari pasien ICU adalah jamur,<sup>10,11</sup> di mana mayoritas adalah *Candida* (17%) diikuti *Aspergillus*. Kandidemia

dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi dan peningkatan lama rawat inap dan biaya.<sup>10,11</sup> *Candida* juga merupakan penyebab infeksi jamur invasif tersering pada pasien penerima transplantasi organ.<sup>12</sup>

Berdasarkan studi retrospektif data pasien sepsis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) antara Januari 2012 hingga Juni 2014, ditemukan prevalensi KI di RSCM sebesar 12,3%. Kandidemia merupakan manifestasi klinis KI yang paling sering dengan penyebab utama *Candida albicans*. Rerata usia pasien 47,9 tahun, didominasi oleh pasien medis di ruang rawat biasa, non-neutropenia, dan menderita syok sepsis. Kebanyakan pasien menderita keganasan yang seringkali disertai infeksi paru, sedangkan piranti medik yang paling sering digunakan adalah kateter urin. Tingkat mortalitas pasien KI adalah 64,8% dan median masa rawat 27 hari. Tingginya mortalitas KI pada studi ini disebabkan antara lain karena syok sepsis, yaitu sebesar 50,5% dari pasien KI. Selain itu, juga karena 44% pasien KI tidak mendapat pengobatan antifungal sistemik akibat keterlambatan diagnosis.<sup>13</sup>

Di antara spesies *Candida* patogen bagi manusia, *Candida albicans* merupakan yang paling sering, diikuti oleh *C. parapsilosis*, *C. Glabrata*, dan *C. tropicalis*.<sup>10,14</sup> Spesies yang jarang ditemui termasuk *C. krusei*, *C. dublinensis*, *C. guilliermondi*, *C. kefir*, *C. lusitanae*, dan *C. rugosa*.<sup>10,15</sup> Selama dekade terakhir, telah terjadi pergeseran ke spesies *non-albicans*.<sup>10,15</sup> Menurut data surveilans internasional, ARTEMIS DISK, distribusi spesies *Candida* dalam periode 6 tahun telah berubah dengan *C. albicans* menurun sebesar 10% meskipun masih sebagai spesies yang paling umum terisolasi.<sup>10,16</sup> Peningkatan proporsi spesies *non-albicans* juga telah diamati pada pasien sakit kritis. Perubahan ini sebagian diduga salah satunya akibat meningkatnya penggunaan *fluconazole* profilaksis.<sup>10,17</sup> Selain itu, setiap spesies *Candida* memiliki karakteristik sensitivitasnya tersendiri terhadap antifungal (**Tabel 1**).<sup>10,12</sup> Pergeseran ke spesies *non-albicans* penting karena beberapa spesies ini resisten terhadap *fluconazole* atau antifungal lainnya.<sup>10,18</sup>

IFI membawa beban besar bagi sistem

**Alamat Korespondensi** email: johan.lukito@kalbe.co.id



perawatan kesehatan di seluruh dunia.<sup>1</sup> Namun, pilihan antifungal yang tersedia untuk IFI masih terbatas pada 3 kelas antifungal utama, yaitu *polyene*, *triazole*, dan *echinocandin* (Tabel 2).<sup>1,9</sup> Faktor-faktor terkait kondisi klinis pasien dan adanya komorbiditas, data epidemiologi lokal dan tujuan pengobatan (profilaksis, *pre-emptive*, empiris, atau definitif) harus diperhitungkan untuk pemilihan antifungal yang tepat.<sup>10</sup> Antifungal baru, formulasi baru, dan rejimen kombinasi baru dapat meningkatkan penatalaksanaan pasien dengan menyediakan strategi yang lebih baik untuk mengatasi tantangan antifungal saat ini.<sup>1</sup>

**ECHINOCANDIN**

*Echinocandin* adalah golongan antifungal

terbaru yang saat ini banyak digunakan untuk pengobatan IFI.<sup>1,19</sup> *Caspofungin*, *micafungin*, dan *anidulafungin* merupakan tiga antifungal golongan *echinocandin* yang telah disetujui untuk pemberian intravena oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA).<sup>1,9,19</sup>

*Echinocandin* berupa molekul lipopeptida siklik berasal dari produk alami; bekerja dengan cara menghambat *beta-1,3 glucan synthase* dari jamur, suatu kompleks enzim utama yang berfungsi dalam sintesis dinding sel jamur.<sup>1,19-21</sup> Mekanisme kerja *echinocandin* mirip antifungal *polyene* dan *azole* yang menargetkan ergosterol jamur dan jalur biosintesisnya, dengan keunikan *echinocandin* memiliki target yang hanya terdapat dalam

jamur tetapi tidak terdapat dalam sel mamalia. Dengan demikian, obat ini toksisitasnya lebih rendah bagi manusia.<sup>22</sup>

*Echinocandin* memiliki beberapa keunggulan tambahan, termasuk aktivitas fungisidal terhadap spesies *Candida*,<sup>22</sup> rendahnya resistensi terhadap obat,<sup>19</sup> profil keamanan lebih baik serta interaksi dengan obat lain lebih sedikit.<sup>22</sup> Namun, di sisi lain *echinocandin* juga memiliki berat molekul besar dan tidak stabil dalam asam, sehingga tidak dapat diberikan per oral.<sup>19</sup> Meskipun secara umum *echinocandin* aman, terdapat laporan kejadian efek samping terkait jantung yang tidak dapat dijelaskan seperti aritmia dan gagal jantung pada beberapa pasien setelah pemberian *caspofungin*.<sup>20</sup> Selain itu, Fink dkk. melaporkan

Tabel 1. Sensitivitas beberapa spesies *Candida* terhadap antifungal<sup>12</sup>

Spesies	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	SFC	AmB	Echinocandins
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R <sup>1</sup>
<i>C. glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

I= Intermediate, R=resisten, S=sensitif, S-DD=sensitif bergantung dosis

<sup>1</sup>*C. parapsilosis* resisten *echinocandin* tergolong jarang

Tabel 2. Jenis antifungal<sup>1</sup>

Antifungal	Formulasi Awal	Tahun Approval	Formulasi baru	Tahun Approval	Indikasi
<b>Azole</b>					
<i>Ketoconazole</i>	Tablet oral*	1981	N/A		<i>Blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, chromomycosis, paracoccidioidomycosis</i>
<i>Fluconazole</i>	Injeksi IV	1990	Suspensi oral	1993	Kandidiasis invasif dan mukosa, meningitis kriptokokus, dan profilaksis infeksi <i>Candida</i>
<i>Itraconazole</i>	Kapsul oral	1992	Larutan oral	1997	<i>Coccidioidomycosis, blastomycosis, histoplasmosis, onikomikosis, kandidiasis mukosa, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, chromomycosis, dan dermatomycosis</i> Alternatif untuk: <i>Aspergillosis</i>
<i>Voriconazole</i>	Injeksi IV Tablet oral Suspensi oral	2002	N/A		<i>Aspergillosis</i> , kandidiasis invasif dan mukosa Alternatif untuk: <i>Fusariosis</i> dan <i>Scedosporiosis</i>
<i>Posaconazole</i>	Suspensi oral	2006	Tablet oral lepas lambat Injeksi IV		Kandidiasis mukosal dan profilaksis infeksi jamur invasif
<i>Isavuconazole</i>	Injeksi IV Tablet oral	2015	N/A		<i>Aspergillosis</i> invasif dan <i>mucomycosis</i>
<b>Echinocandin</b>					
<i>Caspofungin</i>	Injeksi IV	2001	N/A		Kandidiasis invasif dan mukosa; terapi antifungal empiris pada pasien dengan demam dan neutropenia, Alternatif untuk: <i>Aspergillosis</i>
<i>Micafungin</i>	Injeksi IV	2005	N/A		Kandidiasis invasif dan mukosa, Profilaksis infeksi <i>Candida</i>
<i>Anidulafungin</i>	Injeksi IV	2006	N/A		Kandidiasis invasif dan mukosa
<b>Polyene</b>					
<i>Amphotericin B deoxycholate</i>	Injeksi IV	1958	AmB lipid complex AmB colloidal dispersion Liposomal AmB	1995 1996 1997	<i>Aspergillosis, cryptococcosis, blastomycosis, kandidiasis invasif, Coccidioidomycosis, histoplasmosis, mucomycosis, sporotrichosis, phaeohyphomycosis</i>

Catatan: \*Tablet *ketoconazole* oral awalnya disetujui tetapi kemudian ditarik pada tahun 2013, N/A: tidak tersedia



efek samping berupa ketidakstabilan hemodinamik yang fatal setelah pemberian *anidulafungin*,<sup>23</sup> dan dalam uji *ex vivo*, *caspofungin* dan *anidulafungin* menurunkan kontraktilitas ventrikel kiri jantung.<sup>20</sup> Hal ini menyiratkan bahwa *echinocandin* harus digunakan hati-hati pada pasien komorbid disfungsi jantung; diperlukan studi lebih lanjut mengenai efek samping ini.<sup>1</sup>

**Aktivitas Antifungal Echinocandin**

*Echinocandin* menunjukkan aktivitas fungisidal yang poten terhadap sebagian besar spesies *Candida*.<sup>1,19,24</sup> Bahkan, dalam pedoman pengobatan kandidiasis dari *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) tahun 2016, *echinocandin* direkomendasikan sebagai antifungal pilihan utama untuk KI.<sup>24</sup> Secara umum, isolat *Candida parapsilosis* cenderung memiliki sensitivitas lebih rendah terhadap *echinocandin in vitro* namun secara klinis *echinocandin* umumnya efektif terhadap spesies ini.<sup>25</sup> Sayangnya, terjadi peningkatan laporan klinis mengenai isolat *Candida* yang resisten terhadap *echinocandin*, khususnya beberapa isolat *C. glabrata* yang resisten baik terhadap *azole* maupun *echinocandin*.<sup>19,26</sup> Namun, sebagian besar isolat *Candida* saat ini sensitif terhadap *echinocandin*.<sup>1</sup>

*Echinocandin* menunjukkan aktivitas fungistatik terhadap *Aspergillus* dan biasanya digunakan hanya sebagai terapi alternatif atau lini kedua terhadap *aspergillosis* invasif.<sup>25</sup> *Echinocandin* tidak aktif terhadap

*Cryptococcus*, jamur dimorfik, atau *Zygomycetes*. *Echinocandin* memiliki aktivitas antifungal terhadap bentuk kista tetapi tidak terhadap bentuk vegetatif *Pneumocystis jirovecii*, jamur patogen pada manusia penyebab pneumonia.<sup>27</sup> Karena bentuk vegetatif *Pneumocystis jirovecii* merupakan etiologi utama penyakit, *echinocandin* tidak digunakan dalam klinis untuk mengobati infeksi *Pneumocystis*.<sup>1</sup>

*Echinocandin* telah diamati dapat menimbulkan efek pertumbuhan paradoks "Eagle Effect", terjadi peningkatan pertumbuhan spesies *Candida* saat diberikan *echinocandin* dosis tinggi pada media biakan.<sup>28,29</sup> Efek ini diduga sebagai respons stres jamur dengan peningkatan produksi *chitin*; hal ini dapat menurunkan efek antifungal *echinocandin* terhadap spesies *Candida* tertentu.<sup>28</sup> Efek ini telah diamati pada ketiga jenis *echinocandin*, terutama *caspofungin*, terhadap beberapa spesies *Candida*, terutama *C. tropicalis*.<sup>28,29</sup>

**Aktivitas Echinocandin terhadap Biofilm Jamur**

Kandidemia sering dikaitkan dengan penggunaan kateter intravaskuler.<sup>30,31</sup> Infeksi kateter terkait dengan pembentukan *biofilm*, di mana sel jamur tumbuh dalam matriks ekstraseluler. *Biofilm* seringkali refrakter terhadap pengobatan.<sup>30,31</sup> Matriks ekstraseluler telah dianggap berkontribusi terhadap resistensi *biofilm* ini, namun data

terbaru menunjukkan bahwa sel jamur yang bebas dari matriks ekstraseluler juga resisten terhadap pengobatan.<sup>30,31</sup> Beberapa faktor yang terlibat dalam resistensi *biofilm* terhadap antifungal mencakup adanya pompa efluks dan penurunan sintesis sterol.<sup>32,33</sup>

Choi, dkk. menunjukkan bahwa *fluconazole* tidak efektif terhadap *biofilm Candida*. Sebaliknya, *caspofungin* dan *micalfungin* efektif terhadap *biofilm C. albicans* dan *C. glabrata*. Namun, keduanya tidak efektif terhadap *biofilm C. tropicalis* atau *C. parapsilosis*.<sup>34</sup> Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa *caspofungin* dan *micalfungin* mengurangi aktivitas metabolik *C. albicans* dalam *biofilm*.<sup>35</sup> Penelitian pada hewan juga menunjukkan bahwa *caspofungin* mengurangi kejadian penyakit diseminata pada tikus yang terpasang kateter vena sentral yang terinfeksi dengan *biofilm Candida*.<sup>36</sup> *Anidulafungin* juga tampaknya efektif melawan *biofilm*.<sup>37</sup>

**Resistensi terhadap Echinocandin**

Resistensi terhadap antifungal *echinocandin* sebagian besar disebabkan oleh mutasi FKS.<sup>38</sup> FKS adalah subunit dari *glucan synthase* yang merupakan target obat *echinocandin*. Dua area FKS, Ser 645 dan Phe 641, dapat bermutasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan toleransi atau resistensi terhadap antifungal.<sup>39</sup> Secara umum, kegagalan pengobatan *echinocandin* pada kandidiasis yang disebabkan spesies *Candida* umum jarang terjadi, kecuali untuk *C. glabrata*, yang

Tabel 3. Indikasi dan dosis *echinocandin* <sup>45-47</sup>

	<i>Caspofungin</i>	<i>Micalfungin</i>	<i>Anidulafungin</i>
<b>Indikasi Dewasa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kandidiasis</li> <li>■ Aspergillosis</li> <li>■ Febrile neutropenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kandidiasis</li> <li>■ Profilaksis kandidiasis pada pasien transplantasi stem cell hematopoietik (HSCT)</li> </ul>	Kandidiasis
<b>Indikasi Pediatrik</b>	Sama dengan indikasi dewasa	Sama dengan indikasi dewasa	Efikasi & keamanan belum ditetapkan
<b>Kategori Kehamilan</b>	C	C	C
<b>Dosis Dewasa</b>	<u>Loading dose (Hari 1):</u> 70 mg IV diinfus selama 1 jam (dosis tunggal) <u>Maintenance:</u> 50 mg IV/hari diinfuskan selama 1 jam Durasi 14 hari	150 mg infus IV/hari Durasi 10-30 hari (rata-rata 15 hari) <u>Profilaksis kandidiasis pada HSCT:</u> 50 mg infus IV/hari Durasi 6-51 hari (rata-rata 19 hari)	<u>Hari 1:</u> 200 mg IV infus <u>Hari 2 dst:</u> 100 mg IV/hari Kecepatan infus IV: maks 1,1 mg/menit Durasi 14 hari
<b>Dosis Pediatrik</b>	Usia <3 bulan: Efikasi & keamanan belum ditetapkan  Usia ≥3 bulan <u>Loading dose (Hari 1):</u> 70 mg/m <sup>2</sup> IV diinfus selama 1 jam <u>Maintenance:</u> 50 mg / m <sup>2</sup> IV/hari diinfuskan selama 1 jam maks. 70 mg/m <sup>2</sup> IV/hari	Usia <4 bulan: Efikasi & Keamanan belum ditetapkan  Usia ≥4 bulan: <u>Kandidiasis:</u> 2 mg/kg IV/hari; maks.100 mg/hari <u>Kandidiasis esofagus:</u> BB≤30 kg: 3 mg/kg IV/hari BB>30 kg: 2,5 mg/kg IV/hari; maks.150 mg/hari <u>Profilaksis Kandidiasis pada HSCT</u> 1 mg/kg IV/hari; maks. 50 mg/hari	Efikasi & keamanan belum ditetapkan

BB: berat badan



dikenal sebagai spesies multiresisten.<sup>40</sup>

### Farmakologi *Echinocandin*

*Anidulafungin* sangat terikat dengan protein (99%) dan mengalami biotransformasi lambat serta diekskresikan dalam empedu tanpa mengalami metabolisme di hati.<sup>41</sup> Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pasien yang menggunakan obat yang menginduksi enzim CYP450 atau pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal. *Anidulafungin* memiliki waktu paruh panjang (24 jam) dan penelitian pada hewan menunjukkan bahwa konsentrasi jaringan sekitar sepuluh kali lipat dari konsentrasi plasma.<sup>30,41</sup>

*Caspofungin* juga sangat terikat protein dan mengalami disintegrasi spontan menjadi senyawa cincin terbuka yang kemudian mengalami hidrolisis peptida dan N-asetilasi. Dosis *casposfungin* perlu diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi hati sedang. *Caspofungin* harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati berat. Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. *Caspofungin* tidak dapat didialisis.<sup>30,41</sup>

*Micafungin* mirip dengan *anidulafungin* dalam hal ikatan protein dan farmakokinetik. *Micafungin* tidak mengalami metabolisme signifikan oleh CYP450 dan waktu paruhnya 14 jam. *Micafungin* memiliki sangat sedikit interaksi obat. Penyesuaian dosis tidak diperlukan untuk gangguan hati atau ginjal.<sup>30,41</sup>

Tak satu pun *echinocandin* mampu menembus

sistem saraf pusat atau mata, sehingga tidak dianjurkan untuk pengobatan meningitis atau endoftalmitis.<sup>30,41</sup>

### Interaksi *Echinocandin* dengan Obat Lain

*Echinocandin* bukan substrat atau penghambat CYP450, sehingga relatif jarang berinteraksi dengan obat lain.<sup>1</sup> Meskipun *casposfungin*, *micafungin*, dan *anidulafungin* memiliki aktivitas antifungal serupa, perbedaan struktur masing-masing menyebabkan farmakokinetik yang berbeda.<sup>1,42</sup>

Peningkatan enzim hati sementara telah dilaporkan pada pengguna *casposfungin* dan *cyclosporine*.<sup>1</sup> *Caspofungin* disarankan digunakan bersamaan dengan *cyclosporine* hanya jika manfaatnya lebih besar daripada risikonya.<sup>30</sup> Namun, relevansi klinis peningkatan enzim hati tidak diketahui pasti.<sup>30</sup> *Caspofungin* menurunkan kadar serum *tacrolimus*, oleh karena itu tingkat *tacrolimus* harus diukur pada pasien yang menggunakan kedua obat ini.<sup>30</sup> Namun, Saner dkk. menunjukkan bahwa pemberian *casposfungin* bersama salah satu dari 2 immunosupresan ini pada pasien transplantasi hati menghasilkan profil keamanan yang dapat diterima tanpa hepatotoksitas.<sup>43</sup> Pemberian *rifampicin* dengan *casposfungin* secara bersamaan akan meningkatkan konsentrasi *casposfungin*, tetapi tampaknya bersifat sementara dan mungkin terkait dengan penghambatan absorpsi *casposfungin* ke dalam jaringan oleh *rifampicin*. Apabila pemberian bersamaan dilanjutkan atau jika *rifampicin* mulai diberikan sebelum *casposfungin*, konsentrasi *casposfungin* akan

berkurang karena efek induksi yang dimediasi oleh *rifampicin*.<sup>30</sup>

Konsentrasi serum *sirolimus* dan *nifedipine* dapat meningkat pada pasien yang menerima *micafungin*.<sup>30</sup> Selain itu, berdasarkan uji klinis *open-label* pada orang dewasa sehat, *micafungin* dapat meningkatkan paparan *amphotericin B* sekitar 30%. Hal ini mungkin dapat menyebabkan pemberian bersama tidak ditoleransi dengan baik.<sup>44</sup>

Secara keseluruhan, sebagian besar interaksi obat antara *echinocandin* dan obat lain tidak serius jika dibandingkan dengan yang terkait antifungal golongan *azole*.<sup>1</sup>

### Indikasi dan Dosis *Echinocandin*

Tampak pada tabel 3.

### SIMPULAN

Infeksi fungal invasif (IFI) masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien *immunocompromised*. Pilihan antifungal untuk IFI terbatas pada *polyene*, *triazole*, dan *echinocandin*. *Echinocandin*, yang terdiri dari *casposfungin*, *micafungin*, dan *anidulafungin*, merupakan golongan antifungal terbaru yang saat ini banyak digunakan untuk pengobatan IFI. *Echinocandin* memiliki beberapa keunggulan seperti aktivitas fungisidal poten terhadap sebagian besar spesies *Candida*, rendahnya resistensi, profil keamanan lebih baik serta interaksi dengan obat lain yang lebih sedikit.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Chang YL, Yu SJ, Heitman J, Wellington M, Chen YL. New facets of antifungal therapy. *Virulence*. 2017;8(2):222-236. doi: 10.1080/21505594.2016.1257457. Epub 2016 Nov 7.
2. Denning DW, Bromley MJ. Infectious Disease. How to bolster the antifungal pipeline. *Science* 2015; 347:1414-6; PMID:25814567
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2163-96; PMID:23245607; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
4. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 95–105.
5. Perfect JR, Hachem R, Wingard JR. Update on epidemiology of and preventive strategies for invasive fungal infections in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 5:S352-5; PMID:25352630; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu639>
6. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA et al. *Coccidioidomycosis*. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1217-23; PMID:16206093; <http://dx.doi.org/10.1086/496991>
7. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, Bradsher RW, Pappas PG, Threlkeld MG et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1801-12; PMID:18462107; <http://dx.doi.org/10.1086/588300>
8. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45:807-25; PMID:17806045; <http://dx.doi.org/10.1086/521259>
9. Roemer T, Krysan DJ. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4:a019703; <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a019703>
10. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules*. 2014;19(1):1085-119. doi: 10.3390/molecules19011085.



11. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 21: 2323-9.
12. Pappas PG, Silveira FP. Candida in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S173-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02909.x.
13. Kalista KF, Chen LK, Wahyuningsih R, Rumende CM. Karakteristik Klinis dan Prevalensi Pasien Kandidiasis Invasif di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *J Penyakit Dalam Indon*. 2017;4(2):56-61. doi: <http://dx.doi.org/10.7454/jpdi.v4i2.104>.
14. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J. Clin. Microbiol*. 2004;42:1519-27.
15. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin. Infect. Dis*. 2009; 48: 1695–1703.
16. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J. Clin. Microbiol*. 2005; 43: 5848-59.
17. Falagas ME, Rousso N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: A systematic review. *Int. J. Infect. Dis*. 2010;14: e954–96
18. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner, JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit. Care Med*. 2007; 35: 1077-83.
19. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16:159-66; PMID:21486730; <http://dx.doi.org/10.1186/2047-783X-16-4-159>
20. Stover KR, Farley JM, Kyle PB, Cleary JD. Cardiac toxicity of some echinocandin antifungals. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:5-14; PMID:24047086 ; <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2013.829036>
21. Moriyama B, Gordon LA, McCarthy M, Henning SA, Walsh TJ, Penzak SR. Emerging drugs and vaccines for candidemia. *Mycoses* 2014; 57:718-33; PMID:25294098; <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12265>
22. Walker SS, Xu Y, Triantafyllou I, Waldman MF, Mendrick C, Brown N, et al. Discovery of a novel class of orally active antifungal beta-1,3-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5099-106; PMID:21844320; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00432-11>
23. Fink M, Zerlauth U, Kaulfersch C, Rab A, Alberer D, Preiss P et al. A severe case of haemodynamic instability during anidulafungin administration. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:241-2; PMID:23550735 ; <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12046>
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2015; 62:e1-50; PMID:26679628
25. Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30:51-83; PMID:26739608; <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>
26. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Floerl C, Hope WW. Breakpoints for antifungal agents: An update from EUCAST focussing on echinocandins against Candida spp. and triazoles against Aspergillus spp. *Drug Resist Updat* 2013; 16:81-95; PMID:24618110 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2014.01.001>
27. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:513-21; PMID:12615851 ; <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg117>
28. Chamilos G, Lewis RE, Albert N, Kontoyiannis DP. Paradoxical Effect of Echinocandins across Candida Species In Vitro: Evidence for Echinocandin-Specific and Candida Species-Related Differences. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(6): 2257-59.
29. Fleischhacker M, Radecke C, Schulz B, Ruhnke M. Paradoxical growth effects of the echinocandins caspofungin and micafungin, but not of anidulafungin, on clinical isolates of Candida albicans and C. dubliniensis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(2):127-31. Epub 2007 Dec 4.
30. Bal AM. The echinocandins: three useful choices or three too many?. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(1):13-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.011. Epub 2009 Nov 25.
31. Ramage G, Bachmann S, Patterson TF, Wickes BL, López-Ribot JL. Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in Candida albicans biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:973–80.
32. Mukherjee PK, Chandra J. Candida biofilm resistance. *Drug Resist Updat* 2004;7:301–9.
33. Sanglard D, Ischer F, Monod M, Bille J. Cloning of Candida albicans genes conferring resistance to azole antifungal agents: characterization of CDR2, a new multidrug ABC transporter gene. *Microbiology* 1997;43:405–16.
34. Choi HW, Shin JH, Jung SI, Park KH, Cho D, Kee SJ, et al. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by Candida bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1520–3.
35. Cateau E, Rodier MH, Imbert C. In vitro efficacies of caspofungin or micafungin catheter lock solutions on Candida albicans biofilm growth. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:153–5.
36. Lazzell AL, Chaturvedi AK, Pierce CG, Prasad D, Uppuluri P, Lopez-Ribot JL. Treatment and prevention of Candida albicans biofilms with caspofungin in a novel central venous catheter murine model of candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:567–70.
37. Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of anidulafungin against Candida albicans biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2242–3
38. Perlin DS. Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1354:1-11; PMID:26190298; <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12831>
39. Johnson ME, Katiyar SK, Edlind TD. New Fks hot spot for acquired echinocandin resistance in Saccharomyces cerevisiae and its contribution to intrinsic resistance of Scedosporium species. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3774-81; PMID:21576441 ; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01811-10>
40. Peman J, Canton E, Espinel-Ingroff A. Antifungal drug resistance mechanisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:453-60; <http://dx.doi.org/10.1586/eri.09.18>
41. Yeoh SF, Lee TJ, Chew KL, Lin S, Yeo D, Setia. S. Echinocandins for management of invasive candidiasis in patients with liver disease and liver transplantation. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 805–19.
42. Muilwijk EW, Lempers VJC, Burger DM, Warris A, Pickkers P, Aarnoutse RE et al. Impact of special patient populations on the pharmacokinetics of echinocandins. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13:799-815; PMID:25947367; <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2015.1028366>



43. Saner F, Gensicke J, Rath P, Fruhauf N, Gu Y, Paul A et al. Safety profile of concomitant use of caspofungin and cyclosporine or tacrolimus in liver transplant patients. *Infection* 2006; 34:328-32; PMID:17180587; <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-006-5657-8>
44. Undre NA, Stevenson P, Wilbraham D. Pharmacokinetic profile of micafungin when co-administered with amphotericin B in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52:237-44; <http://dx.doi.org/10.5414/CP202015>
45. Caspofungin. Medscape [Internet] 2018 [Cited 2018 October 24]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/candidas-caspofungin-342584>.
46. Micafungin. Medscape [Internet] 2018 [Cited 2018 October 24]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/mycamine-micafungin-342585>.
47. Anidulafungin. Medscape [Internet] 2018 [Cited 2018 October 24]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/ecalta-eraxis-anidulafungin-342599>.