

## Sistemik aspergillozis ve kandidiyazisin tedavisinde ekinokandin grubu antimikotiklerin etkinliği ve veteriner hekimliđindeki yeri

### Özet

İnsan ve hayvan sağlığı açısından fungal hastalıklar büyük sorun yaratmaktadır. Bu nedenle son kırk yılda pek çok antifungal üretilmiş ve sağlık alanında kullanıma başlanmıştır. İlaçların kullanımı ile birlikte dirençli mantar etkenlerinin ortaya çıkması sık kullanılan antimikotiklerin yerine alternatif ilaçların üretilmesini zorunlu kılmıştır. Bu derlemede, sistemik mikozlardan *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp. tedavisinde uzun süredir kullanılan, polien ve azol grubu antifungallere alternatif olarak; veteriner hekimlikte ekinokandin grubu ilaçların kullanımının artırılması yönünde bilinç uyandırmak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal, Ekinokandin, Veteriner Hekimliđi, Sistemik Mikoz

## The effectiveness of echinocandin group antimycotics in the treatment of systemic aspergillozis and candidiasis, and its role in veterinary medicine

### Abstract

Fungal diseases are major problems of human and animal health. For this reason, many antifungals have been produced over the last forty years and they have started to use in the health field. Usage of antifungal drugs induce resistant fungal agents that's why these condition necessitates alternative drugs. In this review, it is aimed to increase the echinocandin use and their awareness in veterinary medicine.

**Key words:** Antifungal, Echinocandin, Veterinary Medicine, Systemic Mycosis

## GİRİŞ

Organ transplantasyonları, kanser, immün yetmezliğe neden olan hastalıklar ve uzun süre kortikosteroid kullanımı insan ve hayvanlarda *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococcus* gibi fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarla ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır (Perlin, 2015a). Tüm bu hastalıklardaki iyileşme başarısı antifungal tedavinin etkinliği ile artmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan antifungaller; azoller, polienler, flusitozin ve ekinokandinlerdir (Brown vd., 2012).

Özellikle ekinokandin grubu antimikotikler invaziv kandidiyazis tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan antifungallerdir. İnsanlarda kandidemi hastalarının % 60'ından fazlasının ekinokandinlerle tedavi edildiği rapor edilmektedir (Cleveland vd., 2012). Hayvanlar üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen özellikle kedi ve köpeklerde görülen sistemik aspergillus ve kandida hastalıklarında rutin tedavide ekinokandin kullanımının çok yaygın olmadığı görülmektedir.

## Derleme

Belgi NASİBOĞLU<sup>1</sup>  
Banu DOKUZEYLÜL<sup>1</sup>  
Fatma ATEŞ ALKAN<sup>2</sup>  
Ümit Bora BARUTÇU<sup>3</sup>  
M. Erman OR<sup>1</sup>

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa,  
Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul<sup>1</sup>

Beykent Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul<sup>2</sup>

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik  
Anabilim Dalı, İstanbul<sup>3</sup>

### İlgili yazar

(Corresponding Author)

Belgi NASİBOĞLU  
[belgi.vet.hek@gmail.com](mailto:belgi.vet.hek@gmail.com)

### Makale Bilgisi

Geliş: 13-11-2018

Kabul: 17-12-2018

DOI: [10.31797/vetbio.482028](https://doi.org/10.31797/vetbio.482028)



This work is licensed under a Creative  
Commons Attribution 4.0 International  
Licence

Bu derlemede sistemik mikoza neden olabilen aspergillus ve kandida türlerinin tedavisinde ekinokandin grubu antimikotiklerin etkinliği ile ilgili bilgi verilip, veteriner hekimliğinde sistemik mikozlarda çok yaygın olarak kullanılmayan ekinokandin grubu antimikotikler üzerinde bilinç oluşturmak amaçlanmıştır.

### **Aspergillosis**

Aspergilloz, sağlıklı hayvanlardan da izole edilebilen mantar etkenleri olan *Aspergillus* türleri tarafından oluşturulur. (Hartmann vd., 2013). Normal mukozada bulunan bir etken olması özellikle immünsüprese insanlarda kontaminasyon ve hastalık oluşturma riskini artırır (Barrs vd., 2013). Hayvanlarda sıklıkla üst solunum yollarından izole edilebildiği gibi sistemik mikozlara da neden olmaktadır. En sık karşılaşılan etken *A. fumigatus*'tur (Talbot vd., 2015). Kedi ve köpeklerde fungal rinosinüzitis, invaziv pulmoner aspergillozdan daha sık görülür (Barrs vd., 2015). İnvaziv feline rinosinüzitis olgularında retrobulbar fungal granuloma bağlı şekillenen unilateral ekzoftalmus, nazal akıntı, hışırtı gibi klinik bulgular görüldüğü bildirilmiştir (Barrs vd., 2013). Köpeklerde ise fungal enfeksiyonlarda panüveit, spinal ağrı, kardiyak murmur ve hipertermi belirtilerine rastlanmaktadır. Pek çok olgunun immun hemolitik anemi gibi immun sistemi baskılayan bir hastalık ya da immun supresif bir tedavi (prednizon, siklosporin) geçmişinin olduğu bildirilmektedir (Barrs vd., 2012; Barrs vd., 2013).

### **Kandidiyazis**

Kandidiyazis, *Cryptococcaceae* ailesine bağlı dimorfik mantarların oluşturduğu bir hastalıktır. Normal memeli florasında bulunan bu etken fırsatçı patojen olup, kutanöz ve sistemik olmak üzere iki tür kandidiyazis oluşturmaktadır (Jadhav ve Pal, 2006; Ong vd., 2010; Duchaussoy vd., 2015). Fırsatçı etken olarak bilinen kandidalar uzun süre sitotoksik ilaçların ya da antibiyotiklerin kullanıldığı hastalık durumlarında, kronik travmatik ve nemli deri lezyonlarında ya da immünsüpresif hastalıklarda fazla miktarda üreyerek kandidiyazise neden olmaktadır (Maraki vd., 2015).

### **Ekinokandin Tarihçesi**

İlk olarak Ekinokandin B 1970 yılında keşfedilmiş sonrasında yirmiden fazla doğal ekinokandin grubu izole edilmiştir (Emri vd., 2013). 2001 yılında Kaspofungin'in, 2005 yılında Mikafungin'in ve 2006 yılında Anidulafungin'in Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi (US-FDA) tarafından lisansları onaylanmıştır. Doğal olarak elde edilen ekinokandinlerden pnömokandin B0'dan kaspofungin, pnömokandin A0'dan mikafungin, ekinokandin B'den anidulafungin yarı sentetik olarak üretilmiştir (Sabol ve Gumbo, 2008).

### **Antifungallerin Etki Mekanizması**

Azol grubu antimikotikler (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol vb.) sterol ergosterolünün plazma membranındaki biyosentezini engellerken; polienler (amfoterisin B) plazma membranındaki ergosterole bağlanırlar. Flusitozinler primidin metabolizmasını ve DNA sentezini bloke ederek etkiler (Pappas vd., 2015).

Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) hücre duvarını oluşturan önemli glukan polimerlerinin biyosentezini inhibe ederler. Glukan, mannoz ve kitin mantarların hücre duvarını güçlü ve şekilli tutan üç polimerdir. Ekinokandinler mantar etkeninin hücre duvarında bulunan  $\beta$ -(1,3)-D-glukan sentetaz enziminin etkinliğini rekabetçi olmayan bir mekanizma ile önler. Bu etki sonucu mantarın hücre duvarının yıkılmanması sağlanır (Sabol ve Gumbo, 2008). Ekinokandinler  $\beta$ -(1,3)-D-glukan sentezini önleyerek biyofilm tabakasını yıkımlayıp, hücrenin ozmotik hassasiyetinin artmasına neden olurlar (Bachmann vd., 2002; DiDone vd., 2011).  $\beta$ -(1,3)-glukan biyosentezinin baskılanması mantarın büyümesini yavaşlatır. Ayrıca hifa formunda ozmotik yıkılmanın hızlanmasına ve hücre duvarında kitin miktarının artarak morfolojik değişikliklerin şekillenmesine neden olurlar (Bowman vd., 2002).

Ekinokandinler  $\beta$ -(1,3)-D-glukan sentetaz, glukan sentaz ve katalitik alt ünite olan FKS'nin biyosentezini düzenlemeye yardımcı olan GTP-bağlayıcı proteinleri hedef alır. FKS, üç ilişkili genle kodlanır. FKS1 en aktif olanıdır. FKS2 daha çok sporulasyon, açlık kondüsyonu ve seksüel siklusu yönetir (Mazur vd., 1995). FKS3 ise spor duvarının yapısına katılır (Ishihara vd., 2007; Emri vd., 2013).

FKS1 *C. albicans* ve pek çok diğer türü için gerekli iken, FKS1 ve FKS2 *C. glabrata* için fonksiyonel olarak gereksizdir (Katiyar vd., 2012). FKS3'ün diğer genlere oranla çok düşük seviyede etkenlerle ilişkilendirildiği ifade edilmektedir (Garcia-Effron vd., 2009).

### Farmakolojik Özellikleri

Ekinokandinler büyük molekül ağırlıkları (1200 civarında) nedeniyle oral kullanımda biyoyararlanımları zayıftır ve sadece intravenöz olarak uygulanırlar (Denning, 2002; Kofla ve Ruhnke, 2011). Anidulafungin ve mikafungin suda serbestçe çözünürken kaspofungin suda ve metanolde serbestçe çözünebilmektedir. Ayrıca kaspofungin daha az olarak etanol içinde de çözünebilir (Chen vd., 2011).

Ekinokandinler sitokrom P450 enzimi ile metabolize edilmediğinden ilaç-ilaç etkileşimleri azdır (Sanguinetti vd., 2010; Kofla ve Ruhnke, 2011). Ekinokandinlerden kaspofungin % 96.5, mikafungin % 99 ve anidulafungin % 84 oranında karaciğerde metabolize olur. Kaspofungin hidroliz ve N-asetilasyona uğrarken, mikafungin non-oksidatif yolla metabolize olurken, Anidulafungin ise siklik peptidlerle hidrolize olarak non-enzimatik yolla metabolize olmaktadır (Morrison, 2006).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü *Candida* spp. için anidulafungin, mikafungin ve kaspofunginin Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) değerinin  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$ 'nin altında olması gerektiğini bildirmiştir. *C. albicans* klinik izolatlarında organizmaların % 90 büyümesini engellemek için gereken anidulafungin MIC<sub>90</sub> değeri genellikle 0.5  $\mu\text{g/ml}$ 'den daha düşüktür (Morace vd., 2009). 2001-2006 yılları arasında in vitro yapılan çalışmalarda her üç ekinokandinin de *Candida* spp. ile 24 saatlik inkübasyondan sonra MIC değerleri, anidulafungin (MIC<sub>50</sub> 0.06  $\mu\text{g/mL}$ ; MIC<sub>90</sub> 2  $\mu\text{g/mL}$ ), kaspofungin (MIC<sub>50</sub> 0.03  $\mu\text{g/mL}$ ; MIC<sub>90</sub> 0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) ve mikafungin (MIC<sub>50</sub> 0.015  $\mu\text{g/mL}$ ; MIC<sub>90</sub> 1  $\mu\text{g/mL}$ ) olarak saptanmış olup, her üç antifungal arasında anti-kandidal aktivite yönünden belirgin bir fark görülmemiştir (Mukherjee vd., 2011). Leshinsky ve ark. (2017) kedilerde kaspofunginin minimal etkili konsantrasyonunu belirlemek ve farmakokinetiğini araştırmak amacı ile yaptığı çalışmada popülasyonun %98'inde 1 mg/kg yükleme dozunu takiben 0,75mg/kg günlük dozda

intra venöz uygulama ile maksimum konsantrasyonun (Cmax) MIC için optimal olduğunu ve minimum konsantrasyonun (Cmin) 2.5  $\mu\text{g/mL}$ 'nin üzerinde kaldığını bildirmişlerdir.

### Yan Etkileri

Glukan üzerine etkileri nedeni ile ekinokandinler, *Candida* spp. üzerine hızlı fungisidal, *Aspergillus* spp. üzerine güçlü fungistatik aktivite gösterirken, konakçı dokusunda glukan bulunmaması nedeni ile düşük toksisiteye sahiptirler (Denning, 2002; Bowman vd., 2006; Calvo vd., 2012).

Ekinokandinlerin yan etkileri az olmakla birlikte; ateş, gastrointestinal belirtiler, flebitis ve baş ağrısı görülebilmektedir (Foy ve Trepanier 2010). Leshinsky ve ark. (2017) kedilerde kaspofunginin kullanımını takiben ishal görülebileceğini bildirmişlerdir.

### Direnç Gelişimi

*Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* biyofilm tabakası oluşturarak azol derivesi ve polien grubu antimikotiklere karşı direnç geliştirirler. Gerçekte polienler iyi bir anti-biyofilm aktivitesine sahiptirler fakat yüksek dozda kullanılmaları ve toksik etki göstermeleri dezavantaj olarak bilinmektedir. Terapötik konsantrasyonlarında ekinokandinler *C. albicans*'a karşı güçlü anti-biyofilm aktivitesi gösterirler, fakat *A. fumigatus* biyofilm formunda ekinokandinlere nispeten daha dirençlidir (Pierce vd., 2013). Kucharikova ve ark. (2013) yaptığı çalışmada her üç ekinokandinin ratlarda *C. albicans*'ın biyofilm tabakası üzerine olan etkinliği araştırılmış ve bu çalışmada intravenöz olarak 5-10-30 mg/kg/gün dozlarında mikafungin, anidulafungin ve kaspofungin üç farklı grup halinde uygulanmıştır. Sonuç olarak kaspofunginin ve anidulafunginin 10 mg/kg/gün dozlarında kullanımlarının 10 gün içerisinde biyofilm tabakasını önemli derecede azalttığı fakat bu etkiyi sağlamak için mikafunginin 30 mg/kg/gün dozdan uzun süreli kullanımının gerekli olduğu saptanmıştır.

Kandida türleri çok sık kullanılan antifungallere karşı çeşitli derecelerde duyarlılık gösterir. Örneğin; *C. krusei* flukonazole %78.3 oranında doğal direnç geliştirmiştir (Sanguinetti vd., 2015). Bunun aksine *C. parapsilosis* dışındaki kandida türlerine karşı ekinokandinlerin yüksek minimum inhibe edici konsantrasyonlarda (MICs) güçlü antifungal aktivite

gösterdikleri rapor edilmiştir (Ostrosky-Zeichner vd., 2003; Pfaller vd., 2011).

Ekinokandinler üzerine direnç gelişimi nadirdir, fakat bazı vaka raporlarında direnç gelişimine ekinokandinlerin etkinliğinin potansiyel olduğu saptanmıştır (Miller vd., 2006). *FKS1* geninde meydana gelen mutasyonlar ekinokandin etkinliğini azaltmaktadır (Balashov vd., 2006; Perlin, 2015b). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program tarafından 2006-2010 yılları arasında 1669 kan dolaşım izolatında yapılan araştırmada *C.glabrata*'nın % 8.-9.3 arasında direnç geliştirdiği görülmüştür (Pfaller vd., 2012; Perlin, 2014).

### Klinik ve Laboratuvar Çalışmaları

Farelerde yapılan çalışmada azol-dirençli *C. albicans* enfeksiyonunda mikafungin ve amfoterisin benzer etki ile böbreklerdeki fungal artıklar yükleri ortadan kaldırdığı, fakat tavşanlarda pulmoner aspergillozis olgularında yapılan başka bir çalışmada tek başına mikafunginin aynı etkiyi gösteremediği bildirilmiştir (Chandrasekar ve Sobel, 2006).

Petratiene ve ark. (2002) kaspofungin ile deneysel olarak nötropenik tavşanlarda yaptığı çalışmada, *Aspergillus fumigatus*'un neden olduğu invaziv pulmoner akciğer aspergillozisinde oluşan hifa formunu yıkılamada kaspofunginin etkili olduğu ve iyileşmeyi sağladığını saptamışlardır.

Barrs ve ark. (2013) fungal rinosinüzitise sahip 17 adet kedi, invaziv akciğer aspergillozisine sahip bir köpek ve bir insanda etkeni *Aspergillus felis* olarak saptamışlardır. Antifungal duyarlılık testi uygulayarak; amfoterisin B, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, 5-flusitozin, kaspofungin, mikafungin ve anidulafunginin 35 °C'de 48 saat inkübasyondan sonra etkinlikleri değerlendirmişlerdir. Amfoterisin B, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, 5-flusitozin'in fungal büyümeyi total olarak engellediğini, ekinokandinlerin ise hifal yıkımlanmayı kısmi olarak sağladığını ortaya koymuşlardır.

*A. felis*'e karşı insanlarda yapılan çalışmalarda itrakonazol ve vorikonazolün başarısının % 41 olduğu saptanmıştır (Pelaez vd., 2013). Başka bir çalışmada ise *A. fumigatus*'un itrakonazol ve posakonazole karşı % 54 çapraz direnç geliştirdiği bildirilmiştir (Pfaller vd., 2009). Ayrıca invaziv aspergillozisi bir insanda itrakonazol ve

vorikonazolün tedavisinde başarı sağlanmadığı, kaspofungin'in ise 1 µg/mL dozda *A. felis* enfeksiyonunu %99 olarak önlediği belirtilmiştir (Espinel-Ingroff vd., 2011; Barrs vd., 2013).

Barrs ve ark. (2012) sino-orbital aspergillozis saptadıkları iki kedide ekinokandin kullanışlar ve kaspofunginin tek başına kullanıldığı bir kedide tedavide başarılı olmuşlardır. Benzer şekilde ölümcül sino-orbital aspergillozise sahip bir kedide, Kano ve ark. (2008) amfotesin B ve itrakonazol kombinasyonu ile tedaviyi deneyip başarılı olamamaları üzerine mikafungin kullanmış fakat yine başarı sağlayamamışlardır.

### Sonuç

Ekinokandin grubu antimikotiklerin uygulama yolu ve maliyeti dolayısı ile hayvan sağlığı açısından sistemik mikozların tedavisinde kullanımını kısıtlı olmaktadır. Ancak, *Candida* ve *Aspergillus* gibi etkenleri fırsatçı patojen olarak taşıyan kedi, köpek, tavşan, hamster vb. pet hayvanları ile birlikte yaşayan immunsuprese hastalıklara sahip insanlar, hayati risk oluşturabilecek kontaminasyonlara maruz kalabilmektedirler. Özellikle AIDS'li ya da kanserli insanlarla birlikte yaşayan pet hayvanlarının bu etkenler yönünden taşıyıcılığının kontrol edilmesi ve sistemik mikoza sahip hayvanların tedavilerinin yapılması hasta insanların yaşam kalitesini artırmak adına faydalı olacağı tartışılmaz bir gerçektir.

### Kaynaklar

- Bachmann, S. P., VandeWalle, K., Ramage, G., Patterson, T. F., Wickes, B. L., Graybill, J. R., Lopez-Ribot, J. L. (2002). In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (11):3591-3596.
- Balashov, S. V., Park, S., Perlin, D. S. (2006). Assessing resistance to the echinocandin antifungal drug caspofungin in *Candida albicans* by profiling mutations in *FKS1*. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (6):2058-2063.
- Barrs, V. R., Halliday, C., Martin, P., Wilson, B., Krockenberger, M., Gunew, M., Hocking, A. (2012). Sinonasal and sino-orbital aspergillozis in 23 cats: aetiology, clinicopathological features and treatment outcomes. *The Veterinary Journal*, 191(1), 58-64.
- Barrs, V. R., van Doorn, T. M., Houbraken, J., Kidd, S. E., Martin, P., Pinheiro, M. D., Samson, R. A. (2013). *Aspergillus felis* sp. nov., an emerging agent

of invasive aspergillosis in humans, cats, and dogs. *PLoS One*, 8(6), e64871.

- Barrs, V. R., Ujvari, B., Dhand, N. K., Peters, I. R., Talbot, J., Johnson, L. R., Belov, K. (2015).** Detection of Aspergillus-specific antibodies by agar gel double immunodiffusion and IgG ELISA in feline upper respiratory tract aspergillosis. *The Veterinary Journal*, 203(3), 285-289.
- Bowman, J. C., Hicks, P. S., Kurtz, M. B., Rosen, H., Schmatz, D. M., Liberator, P. A., Douglas, C. M. (2002).** The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(9), 3001-3012.
- Bowman, J. C., Abruzzo, G. K., Flattery, A. M., Gill, C. J., Hickey, E. J., Hsu, M. J., Wang, T. C. (2006).** Efficacy of caspofungin against *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, and *Aspergillus nidulans*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(12), 4202-4205.
- Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A., Levitz, S. M., Netea, M. G., White, T. C. (2012).** Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, 4(165), 165rv13-165rv13.
- Calvo, E., Pastor, F. J., Salas, V., Mayayo, E., Guarro, J. (2012).** Combined therapy of voriconazole and anidulafungin in murine infections by *Aspergillus flavus*. *Mycopathologia*, 173(4), 251-257.
- Chandrasekar, P. H., Sobel, J. D. (2006).** Micafungin: a new echinocandin. *Clinical infectious diseases*, 42(8), 1171-1178.
- Chen, S. C. A., Slavin, M. A., Sorrell, T. C. (2011).** Echinocandin antifungal drugs in fungal infections. *Drugs*, 71(1), 11-41.
- Cleveland, A. A., Farley, M. M., Harrison, L. H., Stein, B., Hollick, R., Lockhart, S. R., Chiller, T. M. (2012).** Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clinical infectious diseases*, 55(10), 1352-1361.
- Denning, D. W. (2002).** Echinocandins: a new class of antifungal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(6), 889-891.
- DiDone, L., Oga, D., Krysan, D. J. (2011).** A novel assay of biofilm antifungal activity reveals that amphotericin B and caspofungin lyse *Candida albicans* cells in biofilms. *Yeast*, 28(8), 561-568.
- Duchaussoy, A. C., Rose, A., Talbot, J. J., & Barrs, V. R. (2015).** Gastrointestinal granuloma due to *Candida albicans* in an immunocompetent cat. *Medical mycology case reports*, 10, 14-17.
- Emri, T., Majoros, L., Tóth, V., Pócsi, I. (2013).** Echinocandins: production and applications. *Applied microbiology and biotechnology*, 97(8), 3267-3284.
- Espinel-Ingroff, A., Fothergill, A., Fuller, J., Johnson, E., Pelaez, T., Turnidge, J. (2011).** Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for caspofungin and *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(6), 2855-2859.
- Foy, D. S., Trepanier, L. A. (2010).** Antifungal treatment of small animal veterinary patients. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(6), 1171-1188.
- Garcia-Effron, G., Lee, S., Park, S., Cleary, J. D., Perlin, D. S. (2009).** Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1, 3- $\beta$ -d-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(9), 3690-3699.
- Hartmann, K., Lloret, A., Pennisi, M. G., Ferrer, L., Addie, D., Belák, S., Hosie, M. J. (2013).** Aspergillosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(7), 605-610.
- Ishihara, S., Hirata, A., Nogami, S., Beauvais, A., Latge, J. P., Ohya, Y. (2007).** Homologous subunits of 1, 3-beta-glucan synthase are important for spore wall assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryotic cell*, 6(2), 143-156.
- Jadhav, V. J., Pal, M. (2006).** Estomatitis en perros por *Candida albicans*. *Revista iberoamericana de micología*, 23(4), 233-234.
- Kano, R., Itamoto, K., Okuda, M., Inokuma, H., Hasegawa, A., Balajee, S. A. (2008).** Isolation of *Aspergillus udagawae* from a fatal case of feline orbital aspergillosis. *Mycoses*, 51(4), 360-361.
- Katiyar, S. K., Alastruey-Izquierdo, A., Healey, K. R., Johnson, M. E., Perlin, D. S., Edlind, T. D. (2012).** Fks1 and Fks2 are functionally redundant but differentially regulated in *Candida glabrata*: implications for echinocandin resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(12), 6304-6309.
- Kofla, G., Ruhnke, M. (2011).** Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis-review of the literature. *European journal of medical research*, 16(4), 159.
- Kucharíková, S., Sharma, N., Spriet, I., Maertens, J., Van Dijck, P., Lagrou, K. (2013).** Activities of systemically administered echinocandins against in vivo mature *Candida albicans* biofilms developed in a rat subcutaneous model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(5), 2365-2368.
- Leshinsky, J., McLachlan, A., Foster, D. J., Norris, R., Barrs, V. R. (2017).** Pharmacokinetics of caspofungin acetate to guide optimal dosing in cats. *PLoS one*, 12(6), e0178783.
- Maraki, S., Hamilos, G., Dimopoulou, D., Andrianaki, A. M., Karageorgiadis, A. S., Kyvernitakis, A.,**

- Samonis, G. (2015).** Study on the comparative activity of echinocandins on murine gut colonization by *Candida albicans*. *Medical mycology*, 53(6), 597-602.
- Mazur, P., Morin, N., Baginsky, W., El-Sherbeini, M., Clemas, J. A., Nielsen, J. B., Foor, F. (1995).** Differential expression and function of two homologous subunits of yeast 1, 3-beta-D-glucan synthase. *Molecular and cellular biology*, 15(10), 5671-5681.
- Miller, C. D., Lomaestro, B. W., Park, S., Perlin, D. S. (2006).** Progressive esophagitis caused by *Candida albicans* with reduced susceptibility to caspofungin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 26(6), 877-880.
- Morace, G., Borghi, E., Iatta, R., Montagna, M. T. (2009).** Anidulafungin, a new echinocandin. *Drugs*, 69(1), 91-94.
- Morrison, V. A. (2006).** Echinocandin antifungals: review and update. *Expert review of anti-infective therapy*, 4(2), 325-342.
- Mukherjee, P. K., Sheehan, D., Puzniak, L., Schlamm, H., Ghannoum, M. A. (2011).** Echinocandins: are they all the same?. *Journal of Chemotherapy*, 23(6), 319-325.
- Ong, R. K., Raisis, A. L., Swindells, K. L. (2010).** *Candida albicans* peritonitis in a dog. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 20(1), 143-147.
- Ostrosky-Zeichner, L., Rex, J. H., Pappas, P. G., Hamill, R. J., Larsen, R. A., Horowitz, H. W., Mangino, J. E. (2003).** Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(10), 3149-3154.
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Zaoutis, T. E. (2015).** Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-50.
- Pelaez, T., Alvarez-Perez, S., Mellado, E., Serrano, D., Valerio, M., Blanco, J. L., Bouza, E. (2013).** Invasive aspergillosis caused by cryptic *Aspergillus* species: a report of two consecutive episodes in a patient with leukaemia. *Journal of medical microbiology*, 62(3), 474-478.
- Perlin, D. S. (2014).** Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: implications for patient management. *Drugs*, 74(14), 1573-1585.
- Perlin, D. S. (2015a).** Echinocandin resistance in *Candida*. *Clinical Infectious Diseases*, 61(6), 612-617.
- Perlin, D.S. (2015b).** Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1354(1), 1-11.
- Petraitiene, R., Petraitis, V., Groll, A. H., Sein, T., Schaufele, R. L., Francesconi, A., Walsh, T. J. (2002).** Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(1), 12-23.
- Pfaller, M. A., Castanheira, M., Lockhart, S. R., Ahlquist, A. M., Messer, S. A., Jones, R. N. (2012).** Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *Journal of clinical microbiology*, 50(4), 1199-1203.
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Andes, D., Arendrup, M. C., Brown, S. D., Lockhart, S. R., Perlin, D. S. (2011).** Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resistance Updates*, 14(3), 164-176.
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Ghannoum, M. A., Rex, J. H., Alexander, B. D., Andes, D., Johnson, E. M. (2009).** Wild-type MIC distribution and epidemiological cutoff values for *Aspergillus fumigatus* and three triazoles as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *Journal of clinical microbiology*, 47(10), 3142-3146.
- Pierce, C. G., Srinivasan, A., Uppuluri, P., Ramasubramanian, A. K., López-Ribot, J. L. (2013).** Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. *Current opinion in pharmacology*, 13(5), 726-730.
- Sabol, K., Gumbo, T. (2008).** Anidulafungin in the treatment of invasive fungal infections. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(1), 71.
- Sanguinetti, M., Posteraro, B., Lass-Flörl, C. (2015).** Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*, 58(S2), 2-13.
- Sanguinetti, M., Posteraro, P., Posteraro, B. (2010).** Echinocandin antifungal drug resistance in *Candida* species: a cause for concern? *Current infectious disease reports*, 12(6), 437-443.
- Talbot, J. J., Kidd, S. E., Martin, P., Beatty, J. A., & Barrs, V. R. (2015).** Azole resistance in canine and feline isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 42, 37-41