

## Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST

### Justificativa para os pontos de corte clínicos do BrCAST/EUCAST

Agente	Anidulafungina
--------	----------------

Versão atual	5.0	26 de junho de 2025
Versões anteriores	4.0	25 de novembro de 2024
	3.0	4 de fevereiro de 2020
	2.0	15 de janeiro de 2013
	1.0	5 de fevereiro de 2013

## Prefácio

### BrCAST/EUCAST

O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (BrCAST/EUCAST) é organizado pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e pelos comitês nacionais ativos de pontos de corte antimicrobianos na Europa. O BrCAST/EUCAST foi estabelecido pela ESCMID em 1997, reestruturado em 2001-2002 e está em operação, em sua forma atual, desde 2002. A missão atual do BrCAST/EUCAST é harmonizar os pontos de corte clínicos para medicamentos existentes na Europa, determinar pontos de corte clínicos para novos medicamentos, definir pontos de corte epidemiológicos (microbiológicos), revisar os pontos de corte conforme necessário, harmonizar a metodologia para testes de suscetibilidade antimicrobiana, desenvolver um site com distribuições de MIC e diâmetro de zona de agentes antimicrobianos para uma ampla gama de organismos e fazer a ligação com agências governamentais europeias e redes europeias envolvidas com resistência antimicrobiana e vigilância de resistência.

Informações sobre o BrCAST/EUCAST e os pontos de corte do BrCAST/EUCAST estão disponíveis no site do BrCAST/EUCAST em <http://www.eucast.org>.

### Documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST

Os documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST resumem as informações que fundamentam os pontos de corte clínicos do BrCAST/EUCAST.

### Disponibilidade do documento do BrCAST/EUCAST

Todos os documentos do BrCAST/EUCAST estão disponíveis gratuitamente no site do BrCAST/EUCAST em <http://www.eucast.org>.

### Citação dos documentos do BrCAST/EUCAST

Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no site do BrCAST/EUCAST permanecem com o BrCAST/EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para reutilização, desde que haja referência ao site do BrCAST/EUCAST e que os documentos e dados não sejam revendidos. Qualquer publicação secundária dos dados deve ser referenciada com a declaração de que "Estes dados (ou este documento) foram produzidos em parte sob contratos de serviços do ECDC, são disponibilizados gratuitamente pelo BrCAST/EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no site do BrCAST/EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org). As recomendações do BrCAST/EUCAST são atualizadas frequentemente, e as versões mais recentes estão disponíveis em [www.eucast.org](http://www.eucast.org)."

Este documento de justificativa deve ser citado como: "Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana. Anidulafungina contra *Candida*: Justificativa dos pontos de corte clínicos, versão 5.0, 2025. <http://www.eucast.org>.

## 1. Introdução

A anidulafungina é um agente antifúngico da classe das equinocandinas ativo contra a maioria das espécies de *Candida*.

É considerada terapia adequada para candidíase invasiva em adultos e em pacientes pediátricos com idade  $\geq 1$  mês. A suscetibilidade à anidulafungina foi investigada em pacientes com candidemia e utilizada, embora não sistematicamente, em pacientes com infecção profunda de órgãos e abscessos.

A atividade in vitro da anidulafungina contra espécies de *Candida* não é uniforme. As espécies mais frequentemente associadas a infecções humanas incluem *C. albicans*, *C. auris* (dependendo da região geográfica), *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, das quais todas, exceto *C. parapsilosis*, apresentam baixos valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) para anidulafungina. A razão subjacente para as CIMs mais elevadas contra *C. parapsilosis* (e *C. guilliermondii*) é a presença de uma substituição de aminoácido natural em uma região *hot spot* da enzima-alvo, conhecida por conferir resistência em outras espécies. Portanto, a identificação da espécie é importante e todos os esforços devem ser feitos para identificar *Candida* em nível de espécie.

Assim como ocorre com outras equinocandinas, alguns isolados adquiriram resistência a CIMs elevadas e a mutações no gene-alvo *fks*, que conferem resistência às equinocandinas (1). Estudos com modelos animais de laboratório demonstraram um alto grau de resistência cruzada entre as quatro equinocandinas atualmente disponíveis (anidulafungina, caspofungina, micafungina e rezafungina) frente a isolados com mutações na região *hot spot* do gene-alvo. No entanto, podem existir diferenças sutis dependendo do genótipo específico (1, 2).

O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana – Subcomitê de Testes de Suscetibilidade Antifúngica (BrCAST/EUCAST-AFST) determinou pontos de corte para anidulafungina em espécies de *Candida*.

Na versão 4.0 deste documento de justificativa, as distribuições de CIM foram enriquecidas com um novo conjunto de dados, o ECOFF, e o ponto de corte para *C. albicans* foi reduzido em uma diluição e estabelecido para *C. dubliniensis*, e os ECOFFs foram definidos para *C. auris*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* e *S. cerevisiae*.

Uma variação interlaboratorial notável foi observada durante a preparação desta versão do documento de justificativa, levantando a questão de se a adição de Tween 20 (conforme recomendado para testes de rezafungina) seria preferível. Investigações serão realizadas para resolver esta questão.

Na versão 5.0 deste documento de justificativa, foram adicionados pontos de corte para *Candida auris*.

<b>2. Dosagem</b>	
<b>Adultos</b>	<b>Dosagem licenciada *</b>
Candidíase invasiva	
Dose mais comum	200 mg no dia 1, depois 100 mg/dia
Esquema de dose máxima	200 mg/dia
Candidíase esofágica	100 mg no dia 1, depois 50 mg/dia
<b>Pediátrica</b>	
Dose licenciada	3 mg/kg no dia 1 (não exceder 200 mg), depois 1,5 mg/kg/dia (não exceder 100 mg)
Formulações disponíveis	iv

\*Anidulafungina SPC (EPAR) atualizado 27/6/2023 encontrado em [Search | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/search) acessado em 25/6/2024

3a. Distribuição de CIMs (números) e valores de pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) (mg/L)																						
	N	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	(T)ECOFF*
<i>Candida albicans</i>	740	16	249	311	84	46	25	4	2	1	1						1					0,016
<i>Candida auris</i>	150				8	21	54	43	12	6	3	2	1									0,25
<i>Candida dubliniensis</i>	224		1	16	82	87	26	9		3												0,03
<i>Candida glabrata</i>	1076				14	373	563	91	14	5	2	9	2	2	1							0,06
<i>Candida guilliermondii</i>	127							1		14	30	60	19	2			1					2
<i>Candida kefyr</i>	132					24	69	32	5		2											0,125
<i>Candida krusei</i>	293					33	191	60	4	2	2	1										0,06
<i>Candida lusitanae</i>	182					8	73	70	20	6	1	3	1									0,125
<i>Candida parapsilosis</i>	643								1	8	90	231	287	26								4
<i>Candida tropicalis</i>	456		3	32	133	151	101	29	2	1	1	2	1									0,06
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	78					2	2	30	38	5	1											(0,25)*

\* (T)ECOFF, valores provisórios de ECOFF foram determinados para distribuições CIM com apenas 3 conjuntos de dados.

A tabela inclui as distribuições de CIM disponíveis no momento em que os pontos de corte foram definidos. Elas representam distribuições combinadas de diversas fontes de dados (3-7/espécie) e de períodos de tempo. As distribuições são usadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e fornecem indicações sobre as CIMs para organismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser usadas para inferir taxas de resistência.

3b. Distribuição de CIMs (números) e valores de pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) (mg/L)																						
	N	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	(T)ECOFF*
<i>Candida albicans</i>	740	2	34	42	11	6	3	1														0,016
<i>Candida auris</i>	150				5	14	36	29	8	4	2	1	1									0,25
<i>Candida dubliniensis</i>	224			7	37	39	12	4		1												0,03
<i>Candida glabrata</i>	1076				1	35	52	8	1			1										0,06
<i>Candida guilliermondii</i>	127							1		11	24	47	15	2			1					2
<i>Candida kefyr</i>	132					18	52	24	4		2											0,125
<i>Candida krusei</i>	293					11	65	20	1	1	1											0,06
<i>Candida lusitanae</i>	182					4	40	38	11	3	1	2	1									0,125
<i>Candida parapsilosis</i>	643									1	14	36	45	4								4
<i>Candida tropicalis</i>	456		1	7	29	33	22	6														0,06
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	78					3	3	38	49	6	1											(0,25)*

# Os valores percentuais são arredondados para o número inteiro mais próximo. Conseqüentemente, a soma pode desviar-se ligeiramente de 100%.

\* (T)ECOFF, os valores ECOFF provisórios foram determinados para distribuições CIM com apenas 3 conjuntos de dados.

A tabela inclui as distribuições de CIMs disponíveis no momento em que os pontos de corte foram definidos. Elas representam distribuições combinadas de diversas fontes de dados (3-7/espécie) e de períodos de tempo. As distribuições são usadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e fornecem indicações sobre as CIMs para organismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser usadas para inferir taxas de resistência.

<b>4. Farmacocinética</b>			
	<b>Pacientes (N=262) incluídos em quatro estudos de fase II/III (2)</b>	<b>Resumo das características do produto (3)</b>	<b>Pacientes de UTI (N=125) incluídos em quatro estudos (4)</b>
<b>Dosagem (mg)</b>	200/100 mg diariamente	200/100 mg diariamente	200/100 mg diariamente
<b>C<sub>max</sub>, (mg/L) (variação, %CV)</b>	7,2 (23,3%)	7	5,86 (3,9–7,7)
<b>C<sub>min</sub>, (mg/L) (variação, %CV)</b>	3,3 (41,8%)	3	2,2 (1,8–3,2)
<b>Depuração total do corpo, (L/h) (variação, %CV)</b>	1,0 (33,5%)	1,1-1,2	1,3 (0,936–1,9)
<b>T<sub>1/2</sub> (h), (variação, %CV)</b>	26,5 (28,5%)	Aproximadamente 24	16,3 (9,2–42)
<b>AUC<sub>24h</sub> (mg.h/L) (variação, %CV)</b>	110,3 (32,5%)	110	82,7 (55–102,2)
<b>Fração livre (%)</b>	≤ 1%	≤1%	
<b>Volume de distribuição (L) (variação, %CV)</b>	34,6 (10%)	30-50	38,8 (16,23–120)
<b>Comentários</b>	As células ficaram vazias porque os dados ainda não estão disponíveis.		

5. Farmacodinâmica				
<b>Total AIC/CIM±SD para estase</b>				
<b>Total AIC/CIM±SD para 1 log</b>				
<b>Total AIC/CIM de dados clínicos</b>				
<b>Comentários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os alvos farmacodinâmicos da anidulafungina contra <i>Candida</i> spp. não foram determinados pelo método BrCAST/EUCAST. No entanto, se as simulações de Monte Carlo realizadas com a metodologia CLSI para <i>C. albicans</i> e <i>C. parapsilosis</i> forem traduzidas para as CIMs de <i>C. glabrata</i> do BrCAST/EUCAST, a análise corrobora os pontos de corte estabelecidos pelo BrCAST/EUCAST (5, 6). No entanto, a análise de PD realizada com a metodologia BrCAST/EUCAST é garantida.</li> </ul>			

AIC - Área de Incerteza Clínica

## 6. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD

Não está disponível para dados do BrCAST/EUCAST.

## 7. Dados Clínicos

### **Candidíase invasiva:**

Em um ensaio randomizado, duplo-cego e de não inferioridade para tratamento de candidíase invasiva (7), a anidulafungina foi comparada ao fluconazol. Todos os pacientes puderam receber fluconazol por via oral após 10 dias de terapia intravenosa. Oitenta e nove por cento dos 245 pacientes, na análise primária, apresentaram apenas candidemia. Em 62% dos casos, *C. albicans* foi o agente causal. A resistência in vitro ao fluconazol foi infrequente. A maioria dos pacientes (97%) não apresentou neutropenia. Ao final da terapia intravenosa, o tratamento com anidulafungina foi bem-sucedido em 75,6% dos pacientes, em comparação com 60,2% dos tratados com fluconazol (diferença de 15,4%; intervalo de confiança [IC] de 95% de 3,9 a 27,0). Os resultados foram semelhantes para outros desfechos de eficácia. As análises estatísticas não evidenciaram um "efeito de centro". Quando os dados do local que incluiu o maior número de pacientes foram removidos, as taxas de sucesso ao final da terapia intravenosa foram de 73,2% no grupo da anidulafungina e de 61,1% no grupo do fluconazol (diferença de 12,1%; IC de 95% -1,1 a 25,3). A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 31% no grupo do fluconazol e de 23% no grupo da anidulafungina ( $P = 0,13$ ). Uma resposta global significativamente melhor foi observada para *C. albicans* (135 pacientes) e *C. tropicalis* (22 pacientes) (81% e 93%, respectivamente, para anidulafungina versus 62% e 50% para fluconazol,  $P < 0,05$ ). Uma resposta numericamente melhor foi observada em *C. glabrata* (38 pacientes) e em outras espécies de *Candida*. (7 pacientes) (56% e 75%, respectivamente, para anidulafungina versus 50% e 67% para fluconazol), exceto para *C. parapsilosis* (23 pacientes) (64% para anidulafungina versus 83% para fluconazol,  $P=0,37$ ). Estudos retrospectivos demonstraram boa eficácia clínica contra infecções por *C. auris* (8-10). Mutantes de Fks foram descritos e associados à falha clínica. O CDC (<https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/clinical-care/index.html>), assim como as diretrizes europeias (11), recomenda as equinocandinas como terapia de primeira linha para infecções invasivas por *C. auris*.

Em um estudo de coorte observacional retrospectivo, incluindo 307 pacientes com candidemia por *C. parapsilosis*, dos quais 126 (41%) receberam fluconazol e 181 (59%) receberam equinocandina, a mortalidade foi semelhante entre os grupos (fluconazol: 9,5% vs. equinocandina: 9,9%; OR 1,05; IC 95% 0,49–2,26) (12).

### **Candidíase esofágica:**

Em um estudo randomizado, duplo-cego e duplo-dummy (13), a eficácia e a segurança da anidulafungina intravenosa foram comparadas às do fluconazol oral em 601 pacientes com candidíase esofágica documentada endoscópicamente e microbiologicamente. Os pacientes receberam anidulafungina intravenosa (100 mg no dia 1, seguida de 50 mg por dia) ou fluconazol oral (200 mg no dia 1, seguida de 100 mg por dia) por 7 dias após a resolução dos sintomas (intervalo de 14 a 21 dias). Ao final da terapia, a taxa de sucesso endoscópico da anidulafungina, 242 (97,2%) dos 249 pacientes tratados, foi estatisticamente não inferior à do fluconazol, 252 (98,8%) dos 255 pacientes tratados (diferença de -1,6%; intervalo de confiança de 95% -4,1 a 0,8).

Em um estudo aberto e não comparativo (14), a eficácia e a segurança da anidulafungina foram avaliadas em pacientes com candidíase orofaríngea e esofágica refratária a azóis. Os pacientes receberam 100 mg de anidulafungina intravenosa no dia 1, seguida de doses diárias de 50 mg do dia 2 ao dia 14, ou por um período máximo de 21 dias. Dezenove pacientes foram incluídos, dos quais 89% apresentavam infecção avançada pelo HIV. Sucesso clínico foi observado em 95% dos pacientes ao final da terapia e sucesso endoscópico em 92% dos pacientes com candidíase esofágica. No acompanhamento, o sucesso clínico foi mantido em 47% dos pacientes.

A correlação dos dados de CIM in vitro com o desfecho clínico não foi realizada, pois tais conjuntos de dados não estão disponíveis para os métodos de CIM do BrCAST/EUCAST. Os valores de CIM pelo método CLSI são, em geral, 2 diluições maiores do que os valores de BrCAST/EUCAST, especialmente para espécies com CIM de BrCAST/EUCAST mais baixos (6). Portanto, os conjuntos de dados que relacionam CIM ao desfecho clínico com base nas CIMs de CLSI não podem ser traduzidos da mesma forma para as CIMs de BrCAST/EUCAST.

## 8. Pontos de corte clínicos

Pontos de corte de espécies não relacionadas	Não há evidências suficientes para estabelecer pontos de corte para espécies não relacionadas.			
Pontos de corte para espécies relacionadas	Grupos de organismos	Pontos de corte CIM (mg/L)		Notas
		S ≤	R >	
	<i>C. albicans</i>	0,016	0,016	
	<i>C. auris</i>	0,25	0,25	
	<i>C. dubliniensis</i>	0,03	0,03	
	<i>C. glabrata</i>	0,06	0,06	
	<i>C. tropicalis</i>	0,06	0,06	
	<i>C. krusei</i>	0,06	0,06	
	<i>C. parapsilosis</i>	4	4	<i>C. parapsilosis</i> é um organismo de baixa virulência que apresenta uma alteração intrínseca no gene-alvo, e as CIMs das equinocandinas são mais elevadas do que em outras espécies de <i>Candida</i> . O alvo PK/PD é menor para <i>C. parapsilosis</i> do que para outras espécies de <i>Candida</i> e ensaios clínicos sugerem que as equinocandinas podem ser usadas para tratar infecções invasivas causadas por <i>C. parapsilosis</i> . No entanto, casos de escape por <i>C. parapsilosis</i> têm sido significativamente associados ao tratamento com micafungina (e caspofungina), e as equinocandinas geralmente não são recomendadas como agentes de primeira linha para infecções graves causadas por <i>C. parapsilosis</i> .
Os pontos de corte foram baseados em dados de PK, de dados microbiológicos e de experiência clínica.				
Espécies sem pontos de corte	A definição dos pontos de corte clínicos requer informações específicas sobre os dados de desfecho clínico para cada espécie, que geralmente não existem para espécies que não sejam patógenos comuns. Para a interpretação das CIMs de espécies para as quais não foram definidos pontos de corte clínicos, consulte o documento “Orientações do BrCAST/EUCAST sobre a Interpretação de CIMs para leveduras raras sem pontos de corte em tabelas de pontos de corte”, disponível no site do BrCAST/EUCAST (O que fazer quando não há pontos de corte - orientações para leveduras raras).			
Qualificações clínicas	A EMA considera a anidulafungina uma terapia apropriada para candidíase invasiva (exceto infecção do SNC) em adultos e em pacientes pediátricos com idade entre 1 mês e < 18 anos. Vale ressaltar que as diretrizes da ESCMID e da IDSA também consideram a anidulafungina uma terapia apropriada para pacientes com endocardite ou osteomielite; no entanto, a eficácia da anidulafungina nesses contextos foi avaliada apenas em um número limitado de pacientes.			
Dosagem	Os pontos de corte aplicam-se a uma dose intravenosa de 200 mg no dia 1, seguida de 100 mg/dia em adultos e, em crianças, a uma dose intravenosa de 3 mg/kg no dia 1, seguida de 1,5 mg/kg/dia, não excedendo a dose recomendada para adultos.			

Comentário adicional	<p>Isolados com mutações nas regiões <i>hotspot</i> do gene-alvo têm sido associados a falhas clínicas ou escape de infecções. Em experimentos com animais, essas mutações conferem resistência cruzada a todas as quatro equinocandinas na maioria dos casos. No entanto, para algumas alterações específicas e para a sensibilidade diferencial entre espécies, foi observada (15-17).</p> <p>Contudo, como há um alto grau de resistência cruzada entre as equinocandinas, os isolados categorizados como suscetíveis à anidulafungina e à micafungina podem ser considerados suscetíveis à caspofungina até que pontos de corte específicos para o fármaco estejam disponíveis. Isolados com classificação discrepante para anidulafungina e micafungina (por exemplo, anidulafungina S e micafungina R) devem ser analisados posteriormente por sequenciamento do gene-alvo, pois tais isolados podem apresentar "mutações fracas", causando uma perda discreta de suscetibilidade.</p>
----------------------	--

## Referências

1. Helleberg M, Jorgensen KM, Hare RK, Dacu R, Chowdhary A, Arendrup MC. Rezafungin in vitro activity against contemporary nordic clinical *Candida* isolates and *Candida auris* determined by the BrCAST/EUCAST reference method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e02438-19.
2. Liu P. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of anidulafungin in adult patients with fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):466-74.
3. ECALTA. accessed June 26, 2024.
4. Mainas E, Apostolopoulou O, Siopi M, Apostolidi S, Neroutsos E, Mirfendereski H, et al. Comparative pharmacokinetics of the three echinocandins in ICU patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(10):2969-76.
5. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2497-506.
6. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2010;48(1):52-6.
7. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2472-82.
8. Giacobbe DR, Mikulska M, Vena A, Di Pilato V, Magnasco L, Marchese A, Bassetti M. Challenges in the diagnosis and treatment of candidemia due to multidrug-resistant *Candida auris*. *Front Fungal Biol.* 2023;4:1061150.
9. Pandya N, Cag Y, Pandak N, Pekok AU, Poojary A, Ayoade F, et al. International multicentre study of *Candida auris* infections. *J Fungi (Basel).* 2021;7(10):878.
10. Prayag PS, Patwardhan SA, Joshi RS, Dhupad S, Rane T, Prayag AP. Comparative efficacies of the three echinocandins for *Candida auris* candidemia: real world evidence from a tertiary centre in India. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae065.
11. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SC-A, Groll AH, Kurzai O, Ostrosky-Zeichner L. Global guideline for the diagnosis and management of Candidiasis: An initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM. Full version for supplementary appendix. in press.
12. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, Baddley J, Ostrosky-Zeichner L, Pappas P, Fisher BT. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3536-9.
13. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):770-5.
14. Vazquez JA, Schranz JA, Clark K, Goldstein BP, Reboli A, Fichtenbaum C. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(3):304-9.
15. Arendrup MC, Perlin DS, Jensen RH, Howard SJ, Goodwin J, Hope W. Differential in vivo activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against *Candida glabrata* isolates with and without FKS resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2435-42.
16. Staab JF, Neofytos D, Rhee P, Jimenez-Ortigosa C, Zhang SX, Perlin DS, Marr KA. Target enzyme mutations confer differential echinocandin susceptibilities in *Candida kefyr*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5421-7.
17. Lackner M, Tscherner M, Schaller M, Kuchler K, Mair C, Sartori B, et al. Positions and numbers of FKS mutations in *Candida albicans* selectively influence in vitro and in vivo susceptibilities to echinocandin treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3626-35.