

YENİ ANTİFUNGALLER

Doç.Dr. Onur KAYA

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
AD

XIX.
TÜRK KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ
VE İNFEKSİYON
HASTALIKLARI
KONGRESİ



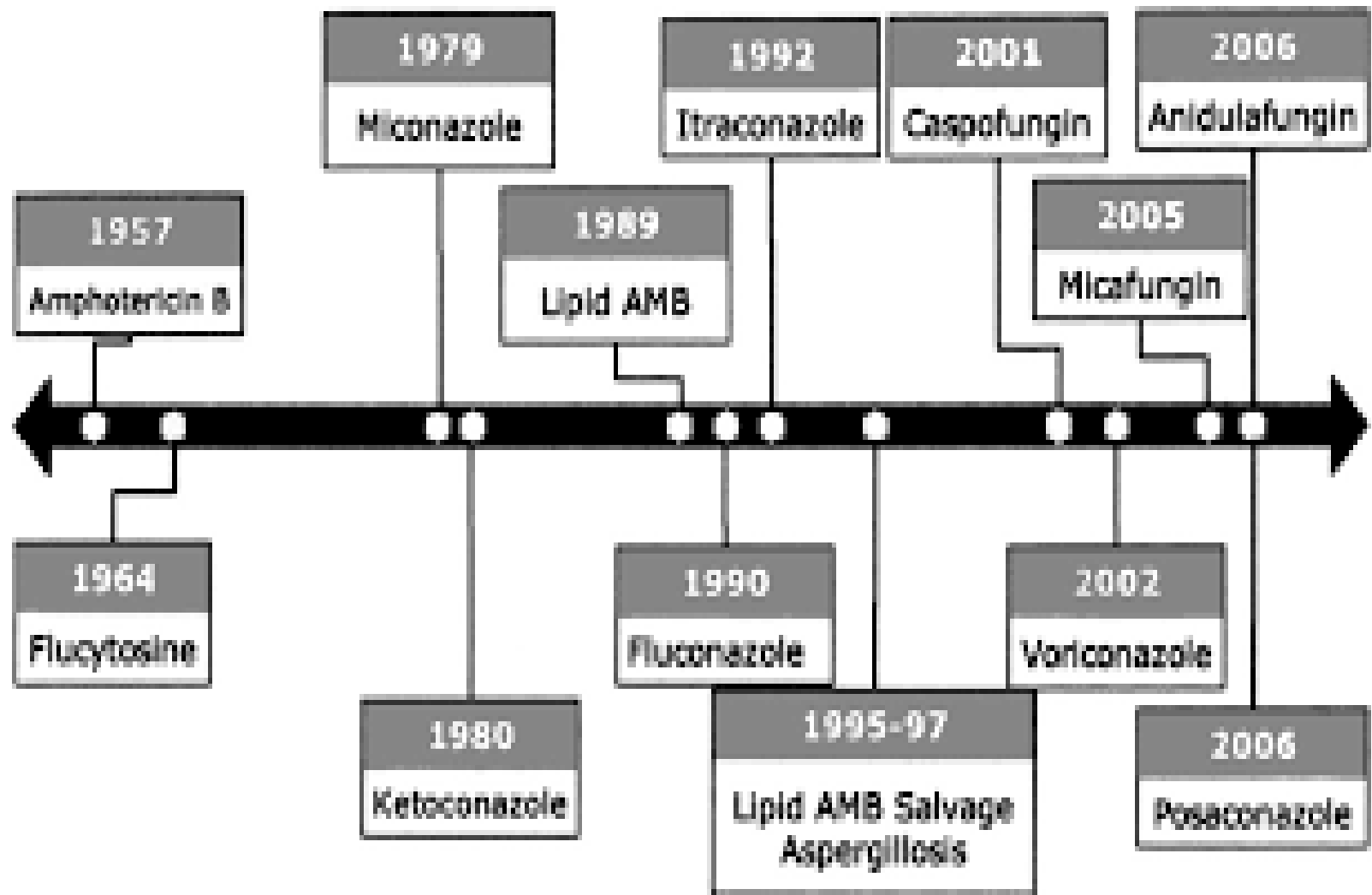


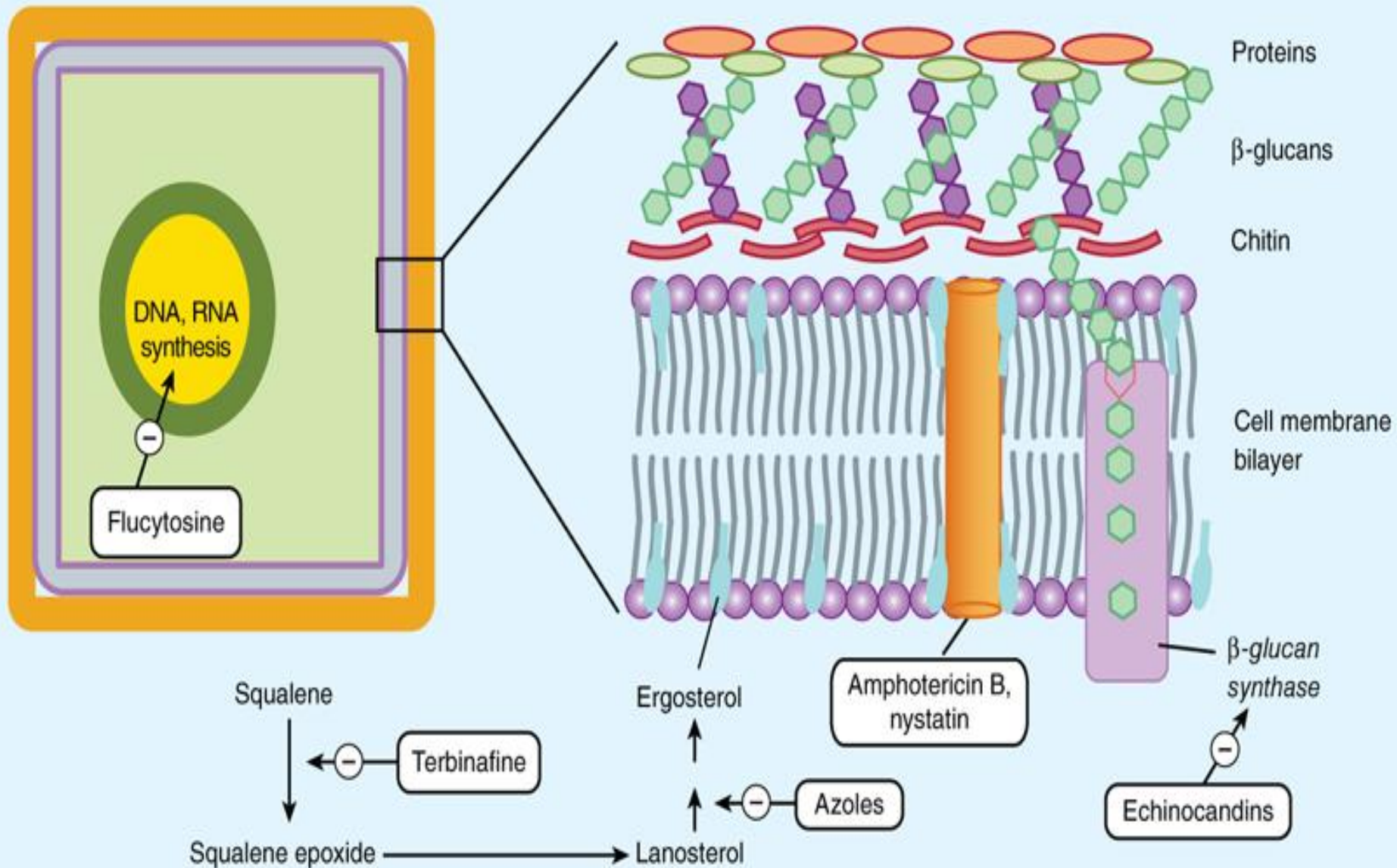
Table 1. New antifungal formulations or agents approved by US Food and Drug Administration.

Agent	Original Formulation(s)	Year	New Formulation(s)	Year	Indications	Ref.
Azoles						
Ketoconazole	Oral tablet*	1981	N/A		Blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, chromomycosis and paracoccidioidomycosis	9,34
Fluconazole	Intravenous injection	1990	Oral suspension	1993	Invasive and mucosal candidiasis, cryptococcal meningitis, and prophylaxis of <i>Candida</i> infections	17,34,123
Itraconazole	Oral tablet Oral capsule	1992	Oral solution	1997	Coccidioidomycosis, blastomycosis, histoplasmosis, onychomycosis, mucosal candidiasis, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, chromomycosis, and dermatomycosis Alternative agent: Aspergillosis	17,34
Voriconazole	Intravenous injection Oral tablet Oral suspension	2002	N/A		Aspergillosis, invasive and mucosal candidiasis Alternative agent: Fusariosis and Scedosporiosis	34,105,123
Posaconazole	Oral suspension	2006	Delayed-release oral tablet Intravenous injection	2013 2014	Mucosal candidiasis and prophylaxis of invasive fungal infections	34,105,123
Isavuconazole	Intravenous injection Oral capsule	2015	N/A		Invasive aspergillosis and mucormycosis	11,49
Echinocandins						
Caspofungin	Intravenous injection	2001	N/A		Invasive and mucosal candidiasis; empiric antifungal therapy in patients with fever and neutropenia, Alternative agent: Aspergillosis	81,123
Micafungin	Intravenous injection	2005	N/A		Invasive and mucosal candidiasis, Prophylaxis of <i>Candida</i> infections	81,123,124
Anidulafungin	Intravenous injection	2006	N/A		Invasive and mucosal candidiasis	81,123
Polyenes						
Amphotericin B deoxycholate	Intravenous injection	1958	AmB lipid complex	1995	Aspergillosis, cryptococcosis, blastomycosis, invasive candidiasis, Coccidioidomycosis, histoplasmosis, mucormycosis, sporotrichosis, phaeohyphomycosis	71,105,123
			AmB colloidal dispersion	1996		
			Liposomal AmB	1997		

Note. *The oral tablet was initially approved but later withdrawn in 2013; N/A: not available

Fungal cell

Fungal cell membrane and cell wall

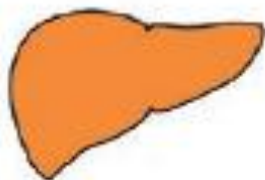


Source: A.J. Trevor, B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall: Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11th Ed.

www.accesspharmacy.com

Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Hepatic



All azoles
Amphotericin B
5-FC
Echinocandins

Renal toxicity



Amphotericin B
Cyclodextrins possibly
toxic (IV voriconazole)

CNS



Voriconazole

Photopsia



Voriconazole

Cutaneous



Rash (all antifungal agents)
Photosensitivity/malignancy?
(voriconazole)

GI



Itraconazole
Posaconazole
5-FC

Cardiac



Cardiomyopathy
(itraconazole)

QTc prolongation
(all azoles, especially
with drug interactions)

Infusion reactions



Amphotericin B
Echinocandins

Bone marrow suppression



5-FC

Amphotericin B (anemia
associated with decreased
epoetin production)

FIGURE 4. Common toxicities of antifungal agents. CNS = central nervous system; 5-FC = flucytosine; GI = gastrointestinal; IV = intravenous; QTc = corrected QT interval.

Posakonazol

- İkinci jenerasyon triazol
- Sitokrom P450 bağımlı 14 alfa demetilaz (CYP51) etkileyerek ergosterol sentezini önler, metilsterol birikim ile hücre membranı hasar görür

Posaconazole

Table 1. Comparative In Vitro Susceptibilities of Common Fungal Pathogens to Posaconazole and Other Triazole Antifungal Agents

Pathogen	MIC ₉₀ (µg/ml)			
	Posaconazole	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole
<i>Candida</i> sp				
<i>C. albicans</i>	0.13–0.25	2	0.05–0.5	0.06
<i>C. glabrata</i>	1–2	32–128	1–4	1
<i>C. parapsilosis</i>	0.06–0.13	1–2	0.12–0.25	0.06
<i>C. tropicalis</i>	0.12–1	1–16	0.12–1	2
<i>C. krusei</i>	0.5	>64	0.5–1	1
<i>C. lusitanae</i>	0.06–0.13	2–4	0.25	0.06
Filamentous fungi				
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.5	—	2	0.5
<i>Aspergillus flavus</i>	0.5	—	1	1
<i>Aspergillus niger</i>	1	—	2	2
<i>Aspergillus terreus</i>	0.25	—	0.5	1
<i>Fusarium</i> sp	≥8	—	>8	>8
<i>Rhizopus</i> sp	2	—	—	—
<i>Mucor</i> sp	1	—	—	—

MIC₉₀ = minimum inhibitory concentration that inhibits 90% of isolates.

Adapted from reference 1.

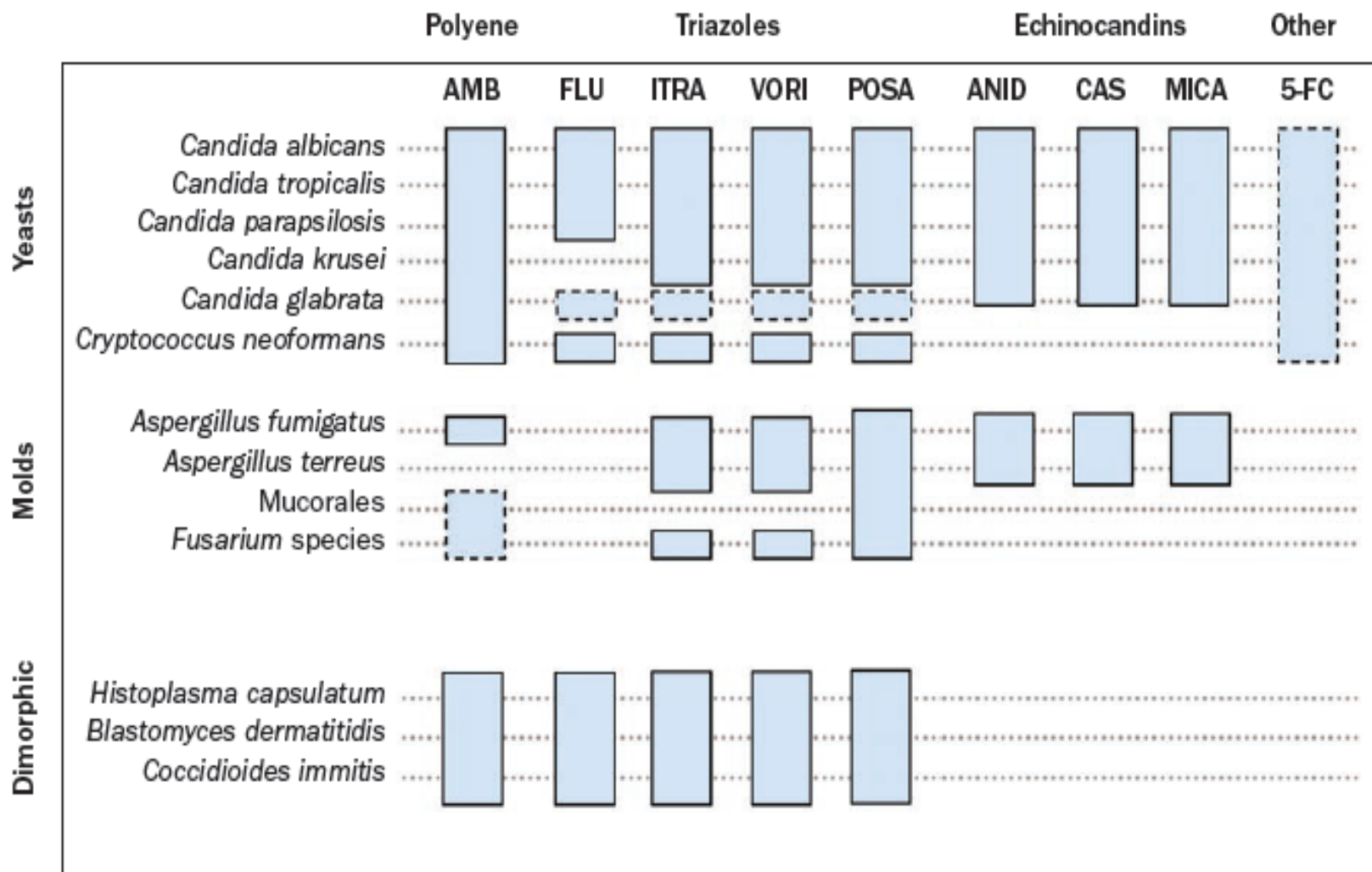


FIGURE 3. Spectrum of action of systemic antifungal agents. Solid blocks represent species in which the antifungal agent has demonstrated microbiological and clinical efficacy. Blocks with dotted lines indicate fungal genera/species in which resistance is common. AMB = amphotericin; ANID = anidulafungin; CAS = caspofungin; 5-FC = flucytosine; FLU = fluconazole; ITRA = itraconazole; MICA = micafungin; POSA = posaconazole; VORI = voriconazole.

Posakonazol

- Oral süspansiyon
 - 2005'de kullanıma girdi
 - Günde 3-4 defa alınıyordu
 - Gıdalarla emilimi (yağ içeriği yüksek), gastrik asidite, gastrointestinal motilite, NG tüplü hastalarda emilim azalması
 - İlaç etkileşimleri (H2 res blok, metoklopramid, PPI)
 - Posakonazol 'bundle'

- 1.Posakonazolün her dozu ile 500 mg askorbik asit
- 2.Posakonazolün her dozu ile 120-180 ml soda veya asidik meyve suyu
- 3.Profilaksi günlük dozu 3'e, tedavi günlük dozu 4'e bölünecek
- 4.Yağlı yiyeceklerle alınacak
- 5.PPI ve simetidin kısıtlanacak
- 6.Rifampisin ve fenitoin kısıtlanacak

Posakonazol



- Tablet
 - 2013 yılında onaylandı
 - pH bağımlı polimer matrix içerir
 - Çiğnenmemeli, kırılmamalı
 - Yutulmalı
 - Düşük mide pH'ında stabil kalıp, ince barsak nötral pH'da açılacaktır
 - Tabletler yiyecekler ile birlikte veya tek başına alınabilir
 - >%98 proteine bağlanır
 - Eliminasyonu yavaş
 - 4 kat daha fazla Cmax kons. daha hızlı ulaşır

Dekkers BGJ et al. Curr Fungal Infect Rep 2016;10:51-61

McKeage K. Drugs 2015; 75:397-406.

Posakonazol

- İntravenöz form:
 - 2014 yılında onaylandı
 - Posakonazol 300mg/16.7 mL (18 mg/mL)
 - Sulfobutileter β -siklodekstrin (SBECD) içermekte
 - Oda ısısında saklanabilir
 - Hazırlanan 16.7 mL solüsyon 150 mL SF veya %5 dextroz içerisine aktarılır
 - Solüsyon hazırlandıktan sonra 2-8 C'de 24 saate kadar saklanabilir
 - Yavaş infüzyonla verilmeli 90 dk.
 - Santral venöz kateterle verilmeli
 - Her infüzyondan sonra 25 mL. sıvı verilmeli
 - Periferik venlerle infüzyon reaksiyonları olmakta (%60 tromboflebit)

Posakonazol

- Özel hasta grupları
 - Gebelik kategorisi C
 - Renal yetmezlik
 - Doz ayarlaması gerekmiyor (oral solüsyon tablet)
 - eGFR < 50 mL/dk intravenöz form önerilmiyor
 - Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmemekte ancak düzey artışına dikkat
 - >120 kg breakthrough İFİ riski açısından yakın takip
 - <60 kg yan etkiler açısından yakın takip

Posakonazol

	<u>CYP3A4</u>		<u>CYP2C9</u>		<u>CYP2C19</u>	
	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitor</u>	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitor</u>	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitor</u>
Fluconazole		<u>Moderate</u>		<u>Moderate</u>		<u>Strong</u>
Itraconazole	<u>Major</u>	<u>Strong</u>				
Voriconazole	<u>Minor</u>	<u>Strong</u>	<u>Major</u>	<u>Moderate</u>	<u>Major</u>	<u>Moderate</u>
Posaconazole		<u>Strong</u>				
Ketoconazole	<u>Major</u>	<u>Strong</u>		<u>Moderate</u>		<u>Moderate</u>
Miconazole						
Isavuconazole	<u>Major</u>	<u>Moderate</u>				<u>Weak</u>

Posakonazol

- İlaç etkileşimi
 - Oral solüsyonun etkileşimi olduğu PPI, H2 reseptör antagonistleri, metoklopramid ile etkileşimi yok

Terfenadin
Halofantrin

Astemizol
Kinidin

Sisaprid
Digoksin



Pimozid
Ergot alkaloidleri

Statin

Sirolimus

Siklosporin

Vinka alkaloidleri

Rifampin

Rifabutin

Fenitoin

Karbamazepin

Fenobarbital

Pirimidon

Efavirenz

Posakonazol



Terapötik Doz Takibi

- Oral suspansiyondan tablete geçişte posakonazol serum konsantrasyonu 0.75–1.9 mg/L yükselmekte.
- EMA serum posakonazol sınır değeri 3.75 mg/L Olguların %3 ünde bu değer aşıldı
- Terapötik doz takibi
 - MİK değeri yüksek
 - İlaç toksisitesi
 - Tedaviye yanıtsızlık

Posakonazol

	Oral süspansiyon	Tablet	İntravenöz
Tedavi			
Refrakter İFİ	4x200 mg, 2x400 mg(yemekle	1.gün 2x300 mg (6 tb) 300 mg/gün (3 tablet)	1. gün 2x300 mg 300 mg/gün
Orofarengeal Kandidiyaz	İlk gün 200 mg/gün, 100 mg/gün (13 gün)	-	-
Profilaksi	3x200 mg (yemekle)	1.gün 2x300 mg (6 tb) 300 mg/gün (3 tablet)	1.gün 2x300 mg 300 mg/gün
Vd	1774 L	394 L	261 L
Eliminasyon	%77 feçes %14 renal	%77 feçes %14 renal	% 77 feçes %14 renal
Yemekle etkileşim	Cmax %330 artar	Cmax %51 artar	-
İlaç etkileşim	Barsak motilitesi, Gastrik pH, P-gp enzim ind. CYP3A4 inh.	P-gp enzim ind. CYP3A4 inh.	P-gp enzim ind. CYP3A4 inh.

Posakonazol Maliyet

- 7 Günlük Posakonazol Profilaksisi maliyeti

Formulasyon	Doz	Fiyat/Kutu	Haftalık maliyet
Oral süspansiyon	3x200 mg (5mL)	1231\$/105 mL	1231\$
Oral tablet	2x300 mg, 1x300 mg	3867\$/60 tablet	1547\$
İntravenöz	2x300mg 1x300 mg	637\$/300 mg flk	5096\$

Posakonazol

- Yan etkiler
 - Gastrointestinal
 - Diyare, Bulantı, Kusma, karın ağrısı
 - Trombositopeni, anemi
 - Hipokalemi, hipomagnezemi
 - Baş ağrısı
 - Döküntü

Posakonazol

Profilaksi

- Tablet >13yaş
- OS >13yaş
- IV >18yaş

- **AML veya MDS:** Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan, invazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan hastalar
- **HKHN - GVHH:** Hematopoetik kök hücre alıcısı olup, GVHH yönelik olarak yüksek doz immüsupresif tedavi alan ve invazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan hastalar

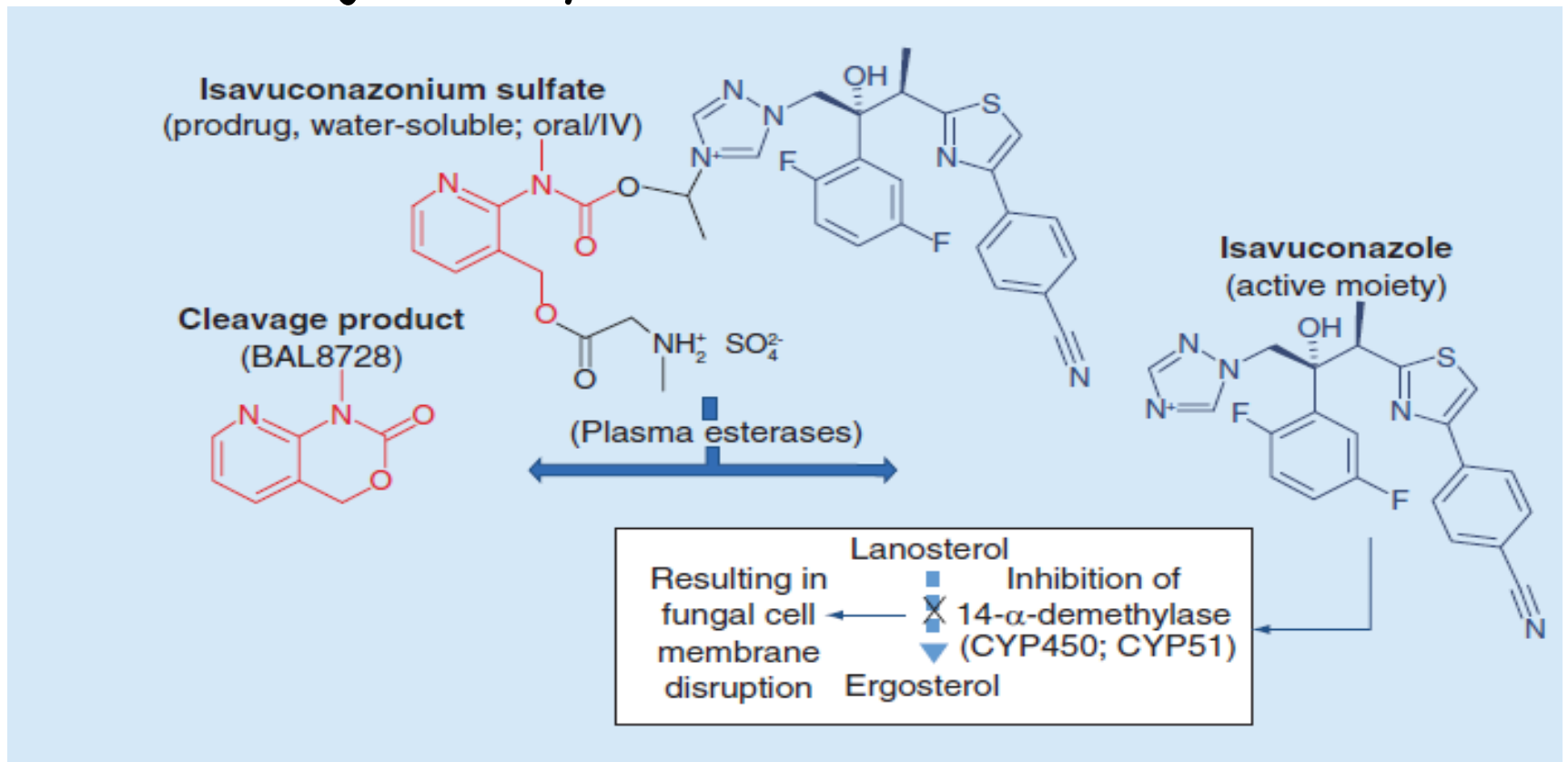
Tedavi

- OS >13 yaş:
Itra/Flu tedavisinde refrakter orofarengeal kandidiyazisli hastalar
- Tablet >18yaş
- OS >18yaş
- IV >18yaş

- **İnvazif Aspergillozis hastalığı:** Amfoterisin B, Itrakonazol refrakter / intolere
- **Fusariozis:** Amfoterisin B refrakter / intolere
- **Kromoblastomikoz ve Miçetoma hastalığı:** İtrakonazol refrakter / intolere
- **Koksidiodomikoz:** Amfoterisin B, Itrakonazol, flukonazol refrakter / intolere

Isavuconazol

- İkinci jenerasyon triazol



Chang YL et al. Virulence 2017; 8:222-36.

Rybak JM et al. Pharmacotherapy 2015; 35:1037-51.

İsavukonazol

- 14 alfa lanosterol demetilaz (CYP51) inhibisyonu ile ergosterol sentezi inhibisyonu, toksik sterollerin birikmesi
- İsavukonazonyum suda çözünür
- Proteine bağlanma yüksek oranda
- Aktif formu idrara geçmemekte
 - Kandidüride sorun
- Feçesle eliminasyon

Chang YL et al. Virulence 2017; 8:222-36.

Rybak JM et al. Pharmacotherapy 2015; 35:1037-51.

Pettit N et al. Annals of Pharmacotherapy 2015; 49:825-42.

İsavukonazol

- İsavukonazonyum sülfat 186 mg/kapsül
 - İsavukonazol 100 mg/kapsül
- İsavukonazonyum sülfat 372 mg/flakon
 - İsavukonazol 200mg/flakon
- Parenteral formu sulfobutileter β -siklodekstrin (SBECD) içermemektedir
- Parenteral formu 5 mL. enjeksiyonluk su ile çözülür, 250 mL. İnfüzyon sıvısına (SF veya %5 dextroz) eklenir
- En az 1 saatlik infüzyonla verilir
- Hazırlanan sıvı 24 saat süresince 2-8 °C de saklanabilir

Table 1. In Vitro Susceptibilities of Isavuconazole Against *Candida* Species, *Cryptococcus* Species, and Less Common Yeasts

Organism	No.	MIC ₅₀ , µg/mL	MIC ₉₀ , µg/mL	MIC Range, µg/mL	Reference
<i>Candida</i> spp					
<i>C. albicans</i>	1249	0.015	0.03	≤0.008–1	[3, 4]
<i>C. glabrata</i>	557	0.5	2	0.015–8	[3, 4]
<i>C. parapsilosis</i>	498	0.06	0.12	≤0.008–1	[3, 4]
<i>C. tropicalis</i>	252	0.06	0.12	≤0.008–4	[3, 4]
<i>C. krusei</i>	77	0.5	1	0.06–2	[3, 4]
<i>C. lusitaniae</i>	52	0.03	0.06	≤0.008–0.12	[3, 4]
<i>C. dubliniensis</i>	35	0.015	0.03	≤0.008–0.06	[3, 4]
<i>C. kefyr</i>	29	0.015	0.03	≤0.008–0.03	[3, 4]
<i>C. guilliermondii</i>	22	0.5	1	0.12–4	[3, 4]
<i>Cryptococcus</i> spp					
<i>C. neoformans</i>	1308	0.03	0.06	<0.008–0.5	[5]
<i>C. gattii</i>	406	0.03	0.12	<0.008–0.5	[5]
Uncommon yeasts					
<i>Trichosporon asahii</i>	40	0.12	0.12	0.03–0.25	[6]
<i>Trichosporon mucoides</i>	10	0.06	0.25	0.03–0.25	[6]
<i>Trichosporon inkin</i>	4	...	...	0.03–0.12	[6]
<i>Geotrichum capitatum</i>	7	...	...	0.03–	<i>C.glabrata</i> ! <i>C.guilliermondii</i> ! <i>C.krusei</i> !
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	20	0.06	0.25	0.03–	
<i>Rhodotorula</i> spp	14	0.03	0.03	0.03–	
<i>Pichia</i> spp	11	0.03	0.03	0.03–0.25	

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Miceli MH. Clin Infect Dis 2015; 61:1558-65.

Table 2. In Vitro Susceptibilities of Isavuconazole Against Hyaline Molds and Mucorales

Organism	No.	MIC ₅₀ , µg/mL	MIC ₉₀ , µg/mL	MIC Range, µg/mL	Reference
<i>Aspergillus</i> spp					
<i>A. fumigatus</i>	855	0.5	1	0.06–≥8	[12]
<i>A. flavus</i>	444	0.5	1	0.12–4	[12]
<i>A. nidulans</i>	106	0.125	1	0.06–1	[12]
<i>A. niger</i>	207	1	2	0.06–≥8	[12]
<i>A. versicolor</i>	75	0.25	0.5	0.03–≥8	[12]
<i>A. terreus</i>	384	0.25	0.5	0.06–2	[12]
<i>Fusarium</i> spp	50	16	>16	1–>16	[11, 13]
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	22	1	2	0.2–2	[13]
<i>Scedosporium apiospermum</i>	44	2	4	0.5–8	[11, 13]
<i>Scedosporium prolificans</i>	6	...	...	>16	[11]
Mucorales					
<i>Absidia</i> spp	80	1	8	0.03–16	[14]
<i>Cunninghamella</i> spp	18	2	16	0.12–16	[14]
<i>Mucor</i> spp	79	4	16	<0.015–>128	[14, 15]
<i>Rhizomucor</i> spp	29	2	16	0.015–64	[14]
<i>Rhizopus</i> spp	199	1	4	0.12–32	[14, 15]

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration

Table 1 In vitro activity of isavuconazole against clinically important species of *Aspergillus* and Mucorales (adapted from Ref. [15])

Organism	No. of isolates	MIC range ^a (µg/mL)	MIC ₉₀ range ^a (µg/mL)	MFC range ^a (µg/mL)
<i>Aspergillus</i> species				
<i>A. flavus</i>	97	0.25–16	1–16	0.5–4
<i>A. fumigatus</i>	939	0.06–4	0.5–2	0.125–4
<i>A. nidulans</i>	70	0.06–2	1	NA
<i>A. niger</i>	84	0.125 to >16	2–4	0.25 to >8
<i>A. terreus</i>	222	0.125 to >16	0.5–4	0.25–2
Mucorales				
<i>Cunninghamella</i> spp.	25	0.12 to >8	>8	2 to >16
<i>Lichtheimia</i> spp.	111	0.03 to >8	1 to >8	4 to >16
<i>Mucor circinelloides</i>	16	2–8	8	NA
<i>Mucor</i> spp.	107	<0.015 to >8	2 to >8	2 to >16
<i>Rhizomucor</i> spp.	38	<0.015 to >8	>8	2 to >8
<i>Rhizopus</i> spp.	189	0.12 to >8	1 to >8	1 to >16
<i>Syncephalastrum</i> spp.	2	0.125–4	NA	1–16

NA not available, MFC minimum fungicidal concentration, MIC minimum inhibitory concentration, MIC₉₀ MIC at which 90 % of isolates are inhibited
Shirley M. Drugs. 2016; 76:1647-57.

İsavuconazol-SECURE

- Randomize, çift-kör, uluslararası, non-inferiorite çalışması, 2006-2013 yılları arasında

≥18 yaş, **516 İnvaziv Aspergilloz** olgusu
231 olgu İA
%16 proven, %84 probable
%84 hematolojik maligniteli

258 olgu
İsavuconazol (İSA)
ilk 2 gün 3x200 mg i.v
1x200 mg i.v/oral

258 olgu
Vorikonazol (VOR)
ilk gün 2x6mg/kg i.v
2x4mg/kg i.v veya 2x200 mg oral

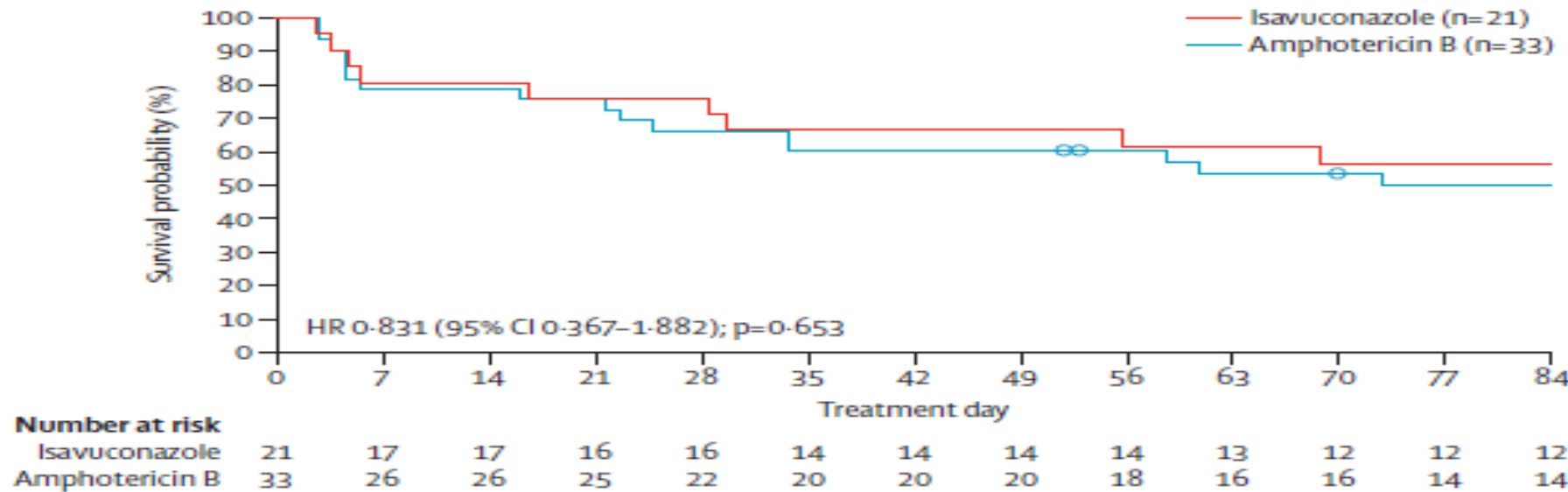
Primer sonlanım 42.günde
ISA mortalite **%19** (48/258)
VOR mortalite **%20** (52/258)
Tedavi sonunda başarı İSA **%35**, VOR **%38.9**

İsavukonazol-VITAL

- Açık uçlu, olgu-kontrol çalışması
 - 37 olgu, proven, probable **mukormikoz**, tümü hematolojik maligniteli
 - 21 olgu önceden antifungal almamış
 - 11 olgu refrakter
 - 5 olgu önceki antifungal tedaviyi tolere edememiş
 - Median süre 84 gün (2-882 gün)
- Kontrol grubu: FungiScope 33 AmB bazlı tedavi alan mukormikoz olgusu (22/33 L-AmB, 12 AmB sonrası Posakonazol)
- Primer sonlanım 42. gün mortalite ve tedavi başarısı

İSA
İlk 2 gün 3x200 mg i.v
200 mg/gün

Isavuconazole-VITAL



- 42.gün mortaliteleri
 - ISA ile tedavi edilen 7/21 (%33)
 - AmB kolunda ise 13/33 (%39)

İsavukonazol-ACTIVE

- Faz III, randomize, çift-kör, uluslararası, **İnvaziv kandidiyaz**
- İSA
 - İlk 2 gün 3x200 mg i.v, ardından 1x200 mg i.v 10 gün sonra oral tedavi max 56 gün
- KAS-VOR
 - KAS ilk gün 1x70 mg i.v, ardından 1x50 mg i.v 10 gün sonra oral tedavi max 56 gün
- Primer sonlanım klinik/mikrobiyolojik yanıt
- Sekonder sonlanım tedavi bitiminden 2 hafta sonra yanıt

İSA: İsavukonazol
KAS: Kaspofungin

İsavukonazol-ACTIVE

- Primer sonlanım
 - İSA %60.3
 - KAS %71.1
 - **Non-inferiorite kriterlerini karşılamadı.**
- Sekonder sonlanım
 - İSA %54.8
 - KAS %57.2

İsavuconazol

Özel Hasta Grupları:

- BOS'a geçişi düşük
- Anne sütüne geçişi iyi (plazmanın 17 katı), emizenlerde kullanılmamalı
- Gebelik kategorisi C
- Renal yetmezlik doz ayarlaması gerekmiyor
- Karaciğer yetmezliği doz ayarlaması gerekmiyor

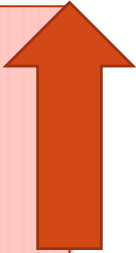
İlaç Etkileşimi

	<u>CYP3A4</u>		<u>CYP2C9</u>		<u>CYP2C19</u>	
	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitor</u>	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitor</u>	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitor</u>
Fluconazole		<u>Moderate</u>		<u>Moderate</u>		<u>Strong</u>
Itraconazole	<u>Major</u>	<u>Strong</u>				
Voriconazole	<u>Minor</u>	<u>Strong</u>	<u>Major</u>	<u>Moderate</u>	<u>Major</u>	<u>Moderate</u>
Posaconazole		<u>Strong</u>				
Ketoconazole	<u>Major</u>	<u>Strong</u>		<u>Moderate</u>		<u>Moderate</u>
Miconazole						
Isavuconazole	<u>Major</u>	<u>Moderate</u>				<u>Weak</u>

İsavukonazol

- Esomeprazol, Warfarin ile etkileşmez

Siklosporin
Takrolimus
MMF
Digoksin
Dabigatran
Atorvastatin



Rifampin

Uzun etkili barbitüratlar
Karbamazepin

İsavukonazol



Lopinavir/ritonavir
Bupropion



Murrell D. Et al. Pharmacy Practice 2017; 25:18-30
Miceli MH. Clin Infect Dis 2015; 61:1558-65.

İsavuconazol

- Terapötik Doz Takibi
- Rutin gerekliliği?
- ESMID 2017 Aspergilloz rehberi
 - Tedaviye yanıtsızlık
 - İlaç toksisitesi
 - İlaç etkileşimi
 - Yüksek MİK düzeyi
 - SSS infeksiyonu gibi ulaşım zor bölgelerde
- İstenen düzey 5.gün ölçülen 2-3 mg/L

Yan Etkileri

- Gastrointestinal (%26)
 - Bulantı
 - Kusma
 - Diyare
- Baş ağrısı
- Döküntü
- Transaminaz yüksekliği
- QT kısalması
- Periferik ödem
- Hipokalemi
- İnfüzyon reaksiyonlar

Rehberlerde İsavukonazol/Posakonazol

IDSA (2016)

İnvaziv pulmoner Aspergilloz tedavisi

Primer tedavi Vorikonazol

Alternatif Primer tedavi:
L-AmB.

İsavukonazol (8 saat ara ile 200 mg 6 doz, ardından 200 mg/gün)

Kurtarma tedavisi:

Posakonazol oral süspansiyon (3x200 mg)

Posakonazol tablet (ilk gün 2x300 mg, ardından 300 mg/gün)

Posakonazol i.v (ilk gün 2x300 mg, ardından 300 mg/gün)

Kaspofungin

Mikafungin

İtrakonazol

ABLC



Original article

Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guidelineA.J. Ullmann^{1, 62, 63}, J.M. Aguado^{2, 62, 63}, S. Arikan-Akdagli^{3, 62, 63}, D.W. Denning^{4, 5, 6, 63},

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Amphotericin B MIC ≥ 1 mg/L	To cure IA	Replace AmB with azole, if azole tested susceptible	B	II		[17,170,515–520]
IA due to <i>A. terreus</i>	To cure IA	Voriconazole	A	II	Avoid AmB	[162,521,522]
		Isavuconazole	A	II		
		Posaconazole	B	III		
		Itraconazole	B	III		
IA due to <i>A. calidoustus</i>	To cure IA	Lipid formulation of AmB	A	II	Avoid azoles	[103,523]
IA due to <i>A. tubingensis</i> (<i>A. niger</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy	C	III	Higher azole MIC common, but no data on clinical impact	[496,524,525]
IA due to <i>A. lentulus</i> (<i>A. fumigatus</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy				
IA due to <i>A. alliaceus</i> (<i>A. flavus</i> complex)	To cure IA	Other than AmB monotherapy	C	III	Avoid AmB	[526]
IA due to <i>A. niger</i> complex	To cure IA	Other than itraconazole and isavuconazole	B	III	Isavuconazole, posaconazole, and voriconazole MIC in general one dilution higher compared with <i>A. fumigatus</i> ; itraconazole MIC in general two steps higher; limited clinical data	[496,507]
IA due to <i>A. nidulans</i>	To cure IA	Voriconazole	C	III	AmB MIC elevated, poor clinical responses in chronic granulomatous disease	[527,528]

Abbreviations: AmB, amphotericin B; IA, invasive aspergillosis; MIC, minimum inhibitory concentration; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation.

ECIL-6 (2017)

İnvazif aspergilloz tedavisinde ilk seçenekler

Vorikonazol	AI	
İsavuconazol	AI	(En az Vorikonazol kadar etkili, daha iyi tolere)
L-AmB	BI	3 mg/kg/gün
ABLC	BII	5 mg/kg/gün
ABCD	CI	AmB-d'dan daha etkili değil, daha az nefrotoksik
Kaspofungin	CII	
İtrakonazol	CIII	
Vorikonazol +	CI	
Anidulafungin		
Diğer kombinasyonlar	CIII	
Karşı kullanım önerisi		
AmB-d	AI	

AmB-d: Amfoterisin B deoksikolat
L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B
ABLC: Amfoterisin B Lipid Kompleks
ABCD: Amfoterisin B kolloidal dispersiyon

İnvazif aspergilloz kurtarma tedavisi

Vorikonazol	BII	(ilk seçenek olarak verilmemişse)
Posakonazol*	BII	Vorikonazol başarısızlığında veri yok
Kaspofungin	BII	Vorikonazol başarısızlığında veri yok
L-AmB	BII	Vorikonazol başarısızlığında veri yok
ABLC	BII	Vorikonazol başarısızlığında veri yok
İtrakonazol	CIII	
Kombinasyon	BII	

*:Oral süspansiyon kullanıyorsa serum düzeyi takibi gerekebilir

Mukormikoz tedavisinde ilk basamak tedavi önerileri ECIL-6 (2017)

Antifungal, Cerrahi, Altta yatan hastalığın kontrolü	AII	Multidisipliner yaklaşım
<u>Antifungal tedavi</u>		AmB-d: Amfoterisin B deoksikolat L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B ABLC: Amfoterisin B Lipid Kompleks ABCD: Amfoterisin B kolloidal dispersiyon
AmB-d	CII	
L-AmB	BII	5mg/kg/gün. L-AmB SSS infeksiyonu ve/veya böbrek yetmezliğinde tercih edilmeli
ABLC	BII	
ABCD	CII	
Posakonazol	CIII	İlk seçenek olarak kullanılmasıyla ilgili veri yok AmB formülasyonları mutlak kontrendike olduğunda alternatif
Kombinasyon tedavisi	CIII	
<u>Altta yatan hastalığın kontrolü</u>	AII	Diyabet kontrolü, nötropenik ise GF, steroidlerin kesilmesi, immunsupresif tedavinin azaltılması
<u>Cerrahi</u>		
ROS	AII	
Yumuşak doku infeksiyonu	AII	
Lokelize pulmoner lezyon	BIII	
Dissemine infeksiyon	CIII	Multidisipliner yaklaşımla olgu bazında cerrahi
Hiperbarik oksijen	CIII	
Karşı kullanım önerisi		
Deferasirox	AII	

Rehberlerde İsavuconazol/Posakonazol

Mukormikoz tedavisinde kurtarma ve idame tedavi önerileri ECIL-6 (2017)

Kurtarma Tedavisi

Antifungal tedavi, altta yatan hastalığın kontrolü. cerrahi	AII
--	-----

Posakonazol	BII
-------------	-----

Amfoterisin B lipid formulasyon ve Kaspofungin	BIII
--	------

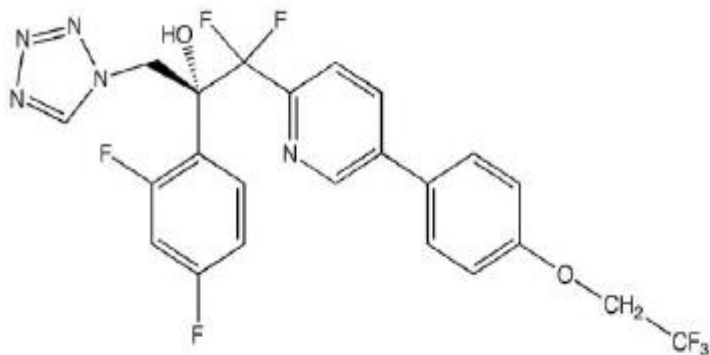
Amfoterisin B ve posakonazol	BIII
------------------------------	------

İdame Tedavisi

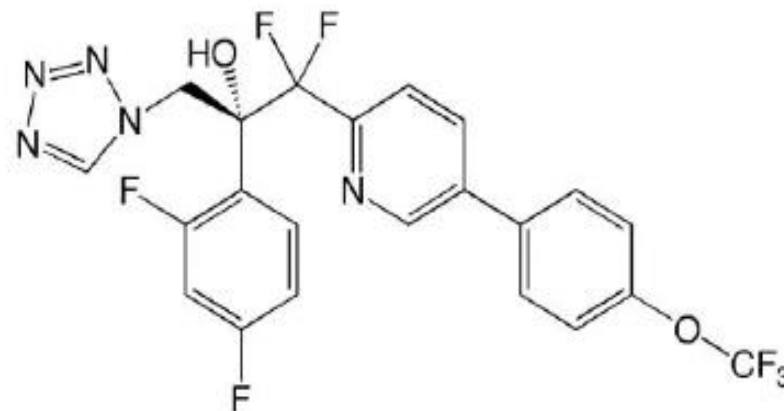
Posakonazol	BIII*
-------------	-------

*:Oral suspansiyon kullanıyorsa serum düzeyi takibi gerekebilir

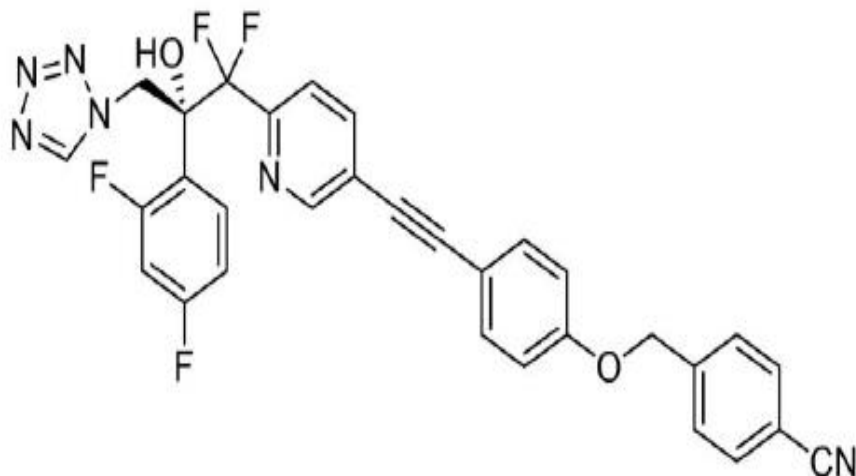
VT-1161



VT-1129



VT-1598



- Memeli CYP 450 enzimlerine oranla CYP51'e daha spesifik olarak bağlanan tetrazol antifungaller
- Daha az ilaç etkileşimi

VT-1161

VT-1161 (Otesekonazol)

- *Oral preparat*
- Deney hayvanlarında
 - Oral emilimi >%73,
 - Yarı ömrü uzun >48 saate,
 - Vajinal dokuya geçişi hızlı

VT-1161

- *Candida* spp.
 - MİK aralıkları $\leq 0.03-0.25$ mg/L
 - *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis* suşlarına karşı etkili
 - Flukonazole ve ekinokandinlere dirençli suşlara karşıda etkili
 - *ERG11* mutasyonları
 - *CDR1*, *CDR2*, *MDR1*, *FKS1* mutasyonları
- *Trichopyton* spp.
 - MİK aralıkları $\leq 0.03-0.06$ mg/L)

VT-1161

- Nötropenik fare modellerinde *Rhizopus* türlerinin infeksiyonlarında L-AmB kadar etkili
- *C.immitis* / *posadasii* ile oluşturulan infeksiyon modellerinde de etkili
- *Aspergillus* türlerine karşı ise tek başına etkinliği yok
 - Takrolimus ile birlikte etkili (MİK aralığı 2-8 mg/L)

- Faz 2 randomize, çift-kör çalışma, **Akut Vulvovajinal Kandidiyaz** olguları

- VT-1161 300 mg/gün, 3 gün
- VT-1161 600 mg/gün, 3 gün
- VT-1161 2x600 mg/gün, 3 gün
- Flukonazol 150 mg tek doz

Kür
%88
%86
%86
%75

- 4 hafta takip
- Klinik kür oranları benzer
- Mikolojik kür VT-1161>FLU (%93-%73)
- VT-1161 güvenli, iyi tolere edilebilen molekül

VT-1161

- Faz 2, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma
- **Rekurren Vulvovajinal Kandidiyaz** olgularında yüksek doz verilmesi

VT1161

*150 mg/gün ilk 7 gün, ardından 11 hafta boyunca haftada bir 150 mg

*300 mg/gün ilk 7 gün, ardından 11 hafta boyunca haftada bir 300 mg

*150 mg/gün ilk 7 gün, ardından 23 hafta boyunca haftada bir 150 mg

*300 mg/gün ilk 7 gün, ardından 23 hafta boyunca haftada bir 300 mg

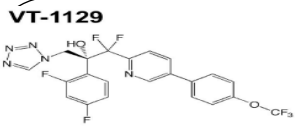
*Plasebo eşleştirmesi

- Rekurrens oranları daha iyi, ilacın kesilmesi yok
 - %0-7
 - %52

VT-1161

- Faz 2, randomize
- Onikomikoz olgularında
 - VT-1161 300 mg/gün 14 gün, ardından haftada bir 300 mg 12 hafta
 - VT-1161 300 mg/gün 14 gün, ardından haftada bir 300 mg 24 hafta
 - VT-1161 600 mg/gün 14 gün, ardından haftada bir 600 mg 12 hafta
 - VT-1161 600 mg/gün 14 gün, ardından haftada bir 600 mg 24 hafta
 - Plasebo
- 48. haftada tam yanıt %61-71, plaseboda <%10
- İlaç güvenilir
- Tedavi 60 haftaya uzarsa kür oranı artıyor

VT-1129



VT-1129 (Quilsekonazol)

- Oral,
- Yapısal olarak VT-1161'e benzemekte
- *Candida* spp. türleri, *C. neoformans*, *C. gattii*ye etkili
 - 180 *C. neoformans*, 321 *C. gatti* izolatu

MİK			
	%50		%100
	VT-1129	FLU	VT-1129
<i>C. neoformans</i>	≤0.015-2 µg/mL	0.25->64 µg/mL	≤0.015-4 µg/mL
<i>C. gattii</i>	≤0.015-1 µg/mL		≤0.06-8 µg/mL

VT-1129

- Kriptokok menenjitisi oluşturulan iki farklı çalışma
- Flukonazol ile VT-1129 karşılaştırıldığında
- 30 günlük sağkalımlar benzer bulunmuştur.

VT-1598

VT-1598

- Üç ürün içerisinde en geniş spektrumlu antifungal

MİK aralıkları (mg/L)

<i>Candida</i> türleri spp.	≤0.002->8
<i>Candida auris</i>	0.03-8
<i>C.neoformans</i> ve <i>C.gattii</i>	0.004-0.25
<i>Aspergillus</i> spp.	0.25->16
<i>Rhizopus arrhizus</i>	0.5->16
<i>Blastomyces dermatitis</i>	≤0.03-0.5
<i>Coccidioides</i> spp.	0.06-0.5
<i>H.capsulatum</i>	0.03-0.5

Table 1. GM MICs (mg/L) of VT-1598 (all species), fluconazole (*Candida* and *Cryptococcus* spp.), caspofungin (*Candida* spp.), amphotericin B (*Cryptococcus* spp. and *R. arrhizus*), posaconazole (*Aspergillus* spp., *R. arrhizus*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides* spp. and *H. capsulatum*) and voriconazole (*Aspergillus* spp.)

Species	VT-1598 50%	VT-1598 100%	Fluconazole 50%	Caspofungin 50%	Amphotericin B 100%	Posaconazole 100%	Voriconazole 100%
<i>C. albicans</i> (all isolates <i>n</i> = 72)	0.012	>1	1.40 ^a	0.091 ^a	-	-	-
<i>C. albicans</i> (azole susceptible <i>n</i> = 48)	0.004	>1	0.277 ^a	0.083 ^a	-	-	-
<i>C. albicans</i> (azole resistant <i>n</i> = 21)	0.124	>1	49.1 ^a	0.112	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (all isolates <i>n</i> = 32)	0.248	6.04	6.73 ^a	0.261	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (azole SDD <i>n</i> = 24)	0.147	4.36	3.00 ^a	0.236	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (azole resistant <i>n</i> = 8)	1.19	>8	76.1 ^a	0.35	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i> (<i>n</i> = 10)	≤0.015	0.049	0.406 ^a	0.758 ^a	-	-	-
<i>C. tropicalis</i> (<i>n</i> = 9)	0.019	>8	2.00 ^a	0.146	-	-	-
<i>C. neoformans</i> (<i>n</i> = 36)	0.016	0.159	1.89 ^a	-	0.463	-	-
<i>C. gattii</i> (<i>n</i> = 16)	0.039	0.118	2.71 ^a	-	0.738	-	-
<i>A. fumigatus</i> (all isolates <i>n</i> = 50)	-	1.67	-	-	-	0.551 ^a	0.727 ^a
<i>A. fumigatus</i> (WT <i>n</i> = 35)	-	0.686	-	-	-	0.357 ^a	0.427 ^a
<i>A. fumigatus</i> (elevated azole MICs <i>n</i> = 15)	-	13.3	-	-	-	1.52 ^a	2.52 ^a
<i>A. flavus</i> (<i>n</i> = 11)	-	0.685	-	-	-	0.567	0.828
<i>A. niger</i> (<i>n</i> = 12)	-	1.78	-	-	-	1.00	1.26
<i>A. terreus</i> (<i>n</i> = 11)	-	0.533	-	-	-	0.302 ^a	0.567
<i>R. arrhizus</i> (<i>n</i> = 11)	-	3.53	-	-	0.500 ^a	1.13 ^a	-
<i>B. dermatitidis</i> (<i>n</i> = 12)	-	0.057	13.5 ^a	-	-	0.081	-
<i>Coccidioides</i> spp. (<i>n</i> = 40)	-	0.217	7.59 ^a	-	-	0.167	-
<i>H. capsulatum</i> (<i>n</i> = 13)	-	0.089	23.2 ^a	-	-	0.049	-

SDD, susceptible dose dependent.

The percentage inhibition endpoint is noted for each antifungal. For *B. dermatitidis*, *Coccidioides* spp. and *H. capsulatum*, 80% inhibition was the endpoint used.

^aP value <0.05 versus VT-1598.

VT-1598

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2018 Feb 5. pii: AAC.02258-17. doi: 10.1128/AAC.02258-17. [Epub ahead of print]

The Novel Fungal Cyp51 Inhibitor VT-1598 is Efficacious in Experimental Models of Central Nervous System Coccidioidomycosis Caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis*.

[Wiederhold NP](#)¹, [Shubitz LF](#)², [Najvar LK](#)^{3,4}, [Jaramillo R](#)^{3,4}, [Olivo M](#)^{3,4}, [Catano G](#)^{3,4}, [Trinh HT](#)², [Yates CM](#)⁵, [Schotzinger RJ](#)⁵, [Garvey EP](#)⁵, [Patterson TF](#)^{3,4}.

Abstract

Coccidioidal meningitis can cause significant morbidity, and lifelong antifungal therapy is often required. VT-1598 is a fungal-specific Cyp51 inhibitor that has potent *in vitro* activity against *Coccidioides* species. We evaluated the *in vivo* efficacy of VT-1598 in murine models of CNS coccidioidomycosis caused *C. posadasii* and *C. immitis*. Infection was introduced via intracranial inoculation, and therapy began 48 hours post-inoculation. Oral treatments consisted of vehicle control, VT-1598, and positive controls of fluconazole in the *C. immitis* study and VT-1161 in the *C. posadasii* study. Treatment continued for 7 and 14 days in the fungal burden and survival studies, respectively. Fungal burden was assessed in brain tissue collected 24 to 48 hours post-treatment in the fungal burden studies, and on the days the mice succumbed to infection or at the pre-specified endpoints in the survival studies. VT-1598 plasma concentrations were also measured in the *C. posadasii* study. VT-1598 resulted in significant improvements in survival in mice infected with either species. In addition, fungal burden was significantly reduced in the fungal burden studies. Plasma concentrations 48 hours after dosing stopped remained above the VT-1598 MIC against the *C. posadasii* isolate, although levels were undetectable in the survival study after a 4-week wash-out. Whereas fungal burden remained suppressed after a 2-week wash-out in the *C. immitis* model, higher fungal burden was observed in the survival arm of the *C. posadasii* model. This *in vivo* efficacy supports human studies to establish the utility of VT-1598 for the treatment of coccidioidomycosis.

Glukan sentaz inhibitörü

SCY-078

CD101

SCY-078

SCY-078

- Enfumafungin derivesi olup **glukan sentaz inhibitörü**
- Oral/i.v formülasyon
- *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.kruzei* suşlarına karşı kaspofungin kadar etkili
- *C.glabrata* suşlarına karşı ise 8 kat daha potent
- Flukonazole dirençli *Candida* türleri ve *Aspergillus* türlerine karşı etkin
- Bazı ekinokandinlere dirençli *Candida* türlerine de etkili
- *Aspergillus* türlerine karşı MEK 0.03-1 mg/L
- *Aspergillus* dışı küflere ise etkinlikleri değişken
 - *Mucorales* ve *Fusarium* türlerine etkisiz

SCY-078

- Vulvovajinal Kandidiyaz, 96 olgu
- Flukonazol / SCY-078 (oral formlar)
 - Tedavi sonu ve tedavi bitiminden 4 ay sonra klinik kür oranları SCY-078 kolunda daha yüksek (%88-65)
 - SCY-078 kolunda rekurrens daha az (%4-%15)

SCY-078

- Uluslararası, çok merkezli, randomize, açık uçlu
- 27 **İnvaziv Kandidiyaz** olgusu
- 3-10 gün i.v tedaviyi takiben oral tedavi
 - 500 mg / 750 mg / 1250 mg
- 750 mg oral tedavi etkili, güvenilir bulunmuştur.
- Ciddi yan etki yok
 - Bulantı, kusma, karın ağrısı yan etki görülme sıklığı FLU ile benzer
- Mikolojik başarısızlık saptanmadı

CD101

CD101(Rezafungin)

- Ekinokandin
- Anidulafunginin yapısında değişiklik
- İntravenöz/topikal formlar
- 44 saat sonra insan plazmasında %93'ü stabil kalmakta
- Yarı ömrü >80 saat (anidulafunginin 4.5 katı)
- Direnç gelişme riski daha az
- Yan etki profili daha az

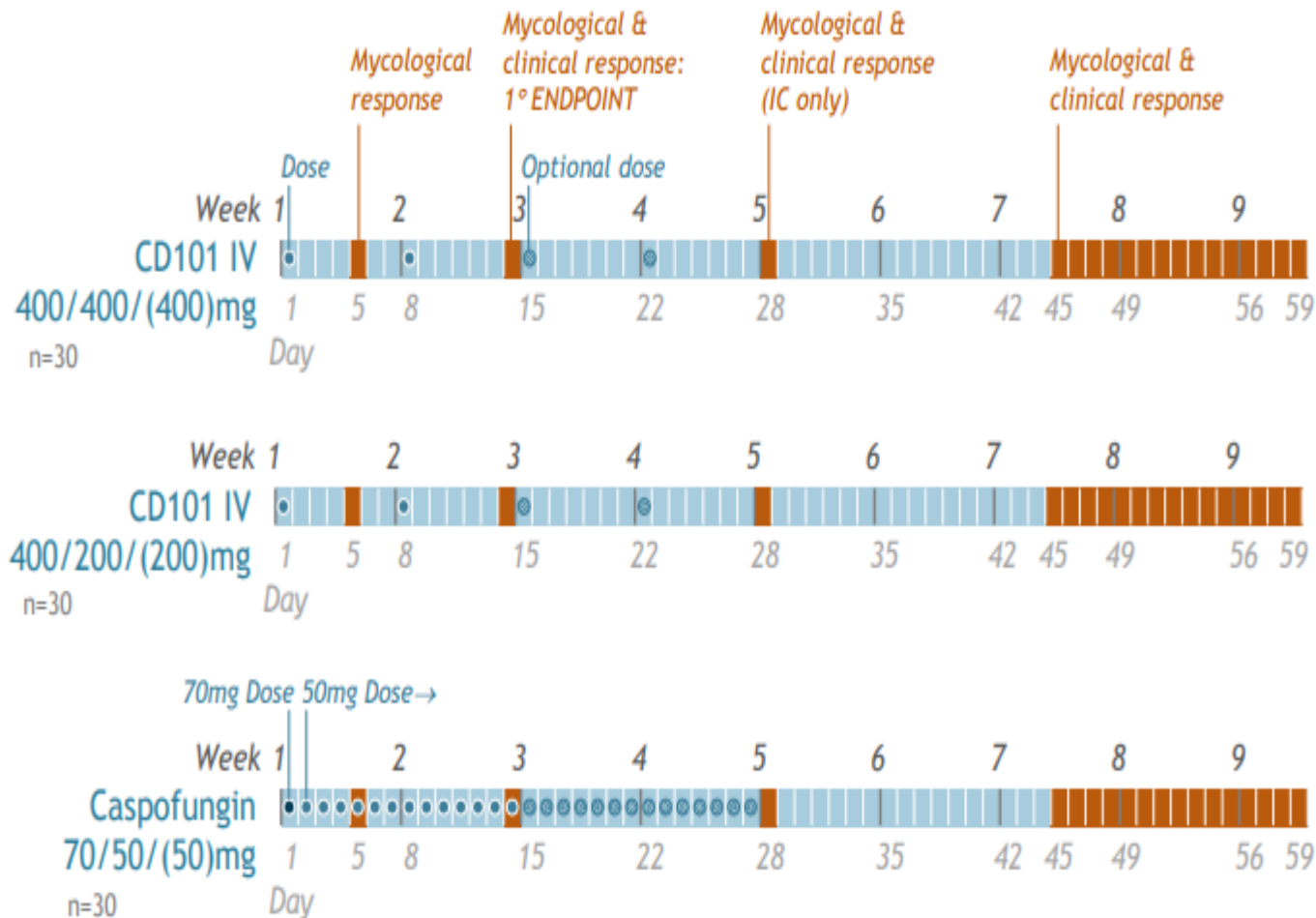
CD101

- Candida ve Aspergillus türlerine etkili
 - *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei* MİK aralıkları $\leq 0.08-2$ mg/L
 - *C.parapsilosis* MİK aralığı 0.5-2 mg/L
- Vahşi tip ve FKS mutant Candida suşlarında anidulafunginle ile benzer, kaspofunginden ise daha etkilidir
 - *C.auris* MİK90 0.25 mg/L
- Deneyisel invaziv kandidiyaz modellerinde anidulafungin kadar etkili
- Vulvovajinal kandidiyazisde topikal formların kullanımı ile klinik ve mikolojik kür < oral FLU

	CD101	FLU
Klinik kür	%57.5	%78.9
Mikolojik kür	%45.0	%57.9

STRIVE trial: Phase 2 Candidemia & Invasive Candidiasis Study Design

STRIVE



Phase 3 Treatment Trial

Phase 3 Prophylaxis Trial

Indication

Treatment of
Candidemia & Invasive
Candidiasis in patients with
limited treatment options

Prophylaxis of *Aspergillus*,
Candida & PCP in patients
undergoing allogeneic bone
marrow transplant

Phase 3 Size

~ 150 patients

~450 patients
w/ adaptive design

Duration of therapy, Endpoints and Comparators

2-4 week treatment
Day 30 all-cause mortality
Caspofungin

90 day prophylaxis
90 day fungal free survival
Fluconazole, Posaconazole,
Bactrim

Timing for initiation and data

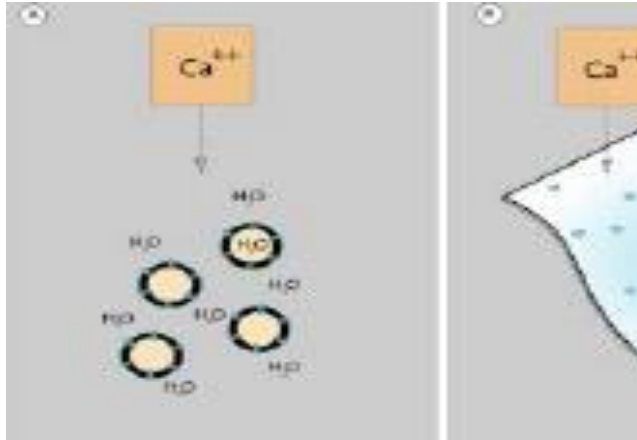
Mid-2018
Mid-2020

Mid-2018
Mid-2020

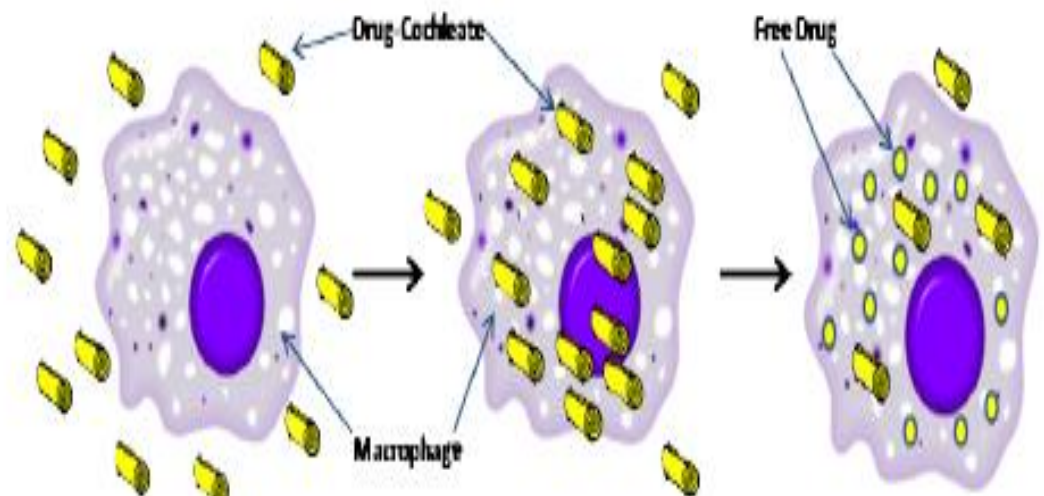
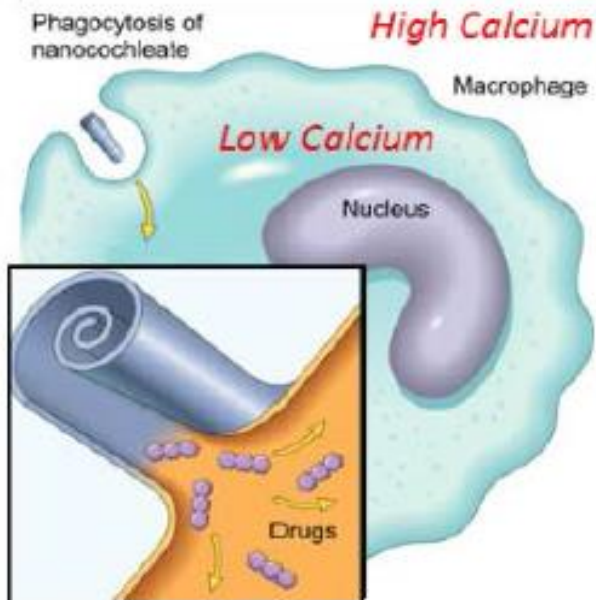
Polyenler

MAT2203

MAT2203



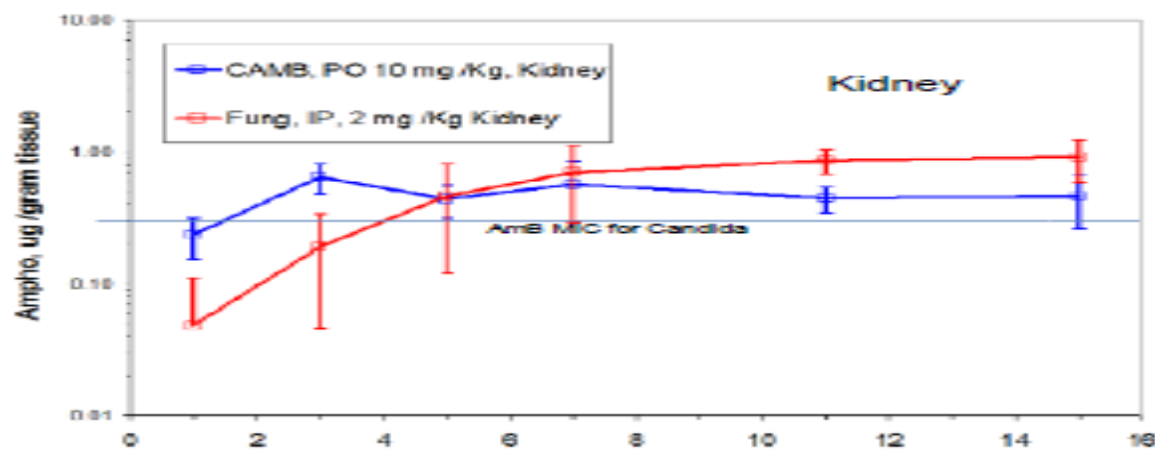
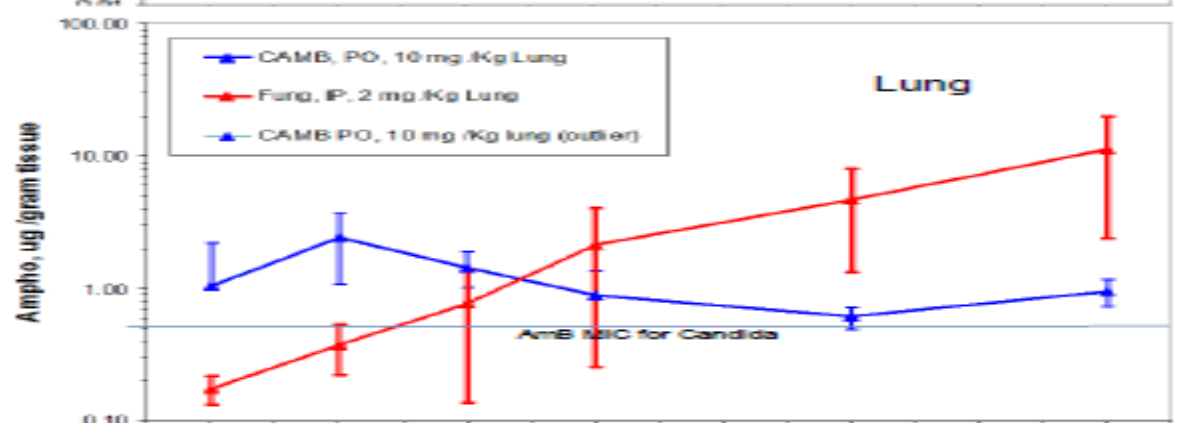
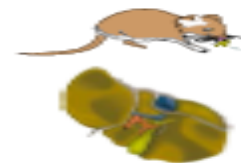
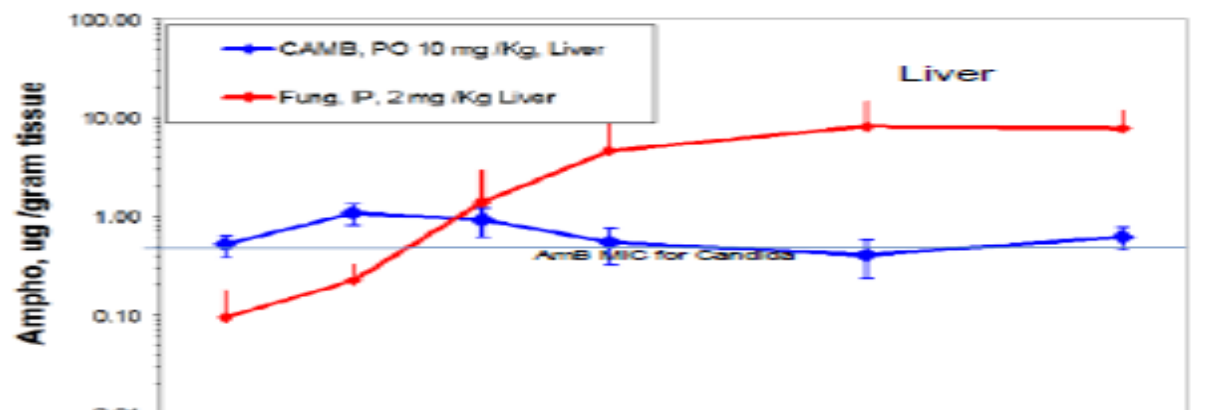
- Kalsiyum-fosfolipid kristalleri



MAT2203



- İnvaziv kandidiyazlı farelerde
 - cAmB 10 mg/kg oral 14 gün
 - AmB-d 1-2 mg/kg intraperitoneal 14 gün
- cAmB 10 mg/kg ve 2 mg/kg AmB-d ile %100 sağkalım
- 1 mg/kg AmB-d ile %70 sağkalım



Oral Administration of Amphotericin B (CAmB) in Humans: a Phase I Study of Tolerability and Pharmacokinetics

Biederdorf FA¹, Breithaupt I², Mannino R, Blum DE

(1) CEDRA Corporation, 8609 Cross Park Drive, Austin, TX 78754

	KOHORT 1		KOHORT 2		KOHORT 3	
	Plasebo (n=4) n (%)	200 mg (n=12) n (%)	Plasebo (n=4) n (%)	400 mg (n=12) n (%)	Plasebo (n=4) n (%)	800 mg (n=12) n (%)
Herhangi bir yan etki	1 (25.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	6 (50.0)	3 (75.0)	8 (66.7)
GI	0	1 (8.3)	1 (25.0)	5 (41.7)	3 (75.0)	7 (58.3)
Karın Ağrısı	0	0	0	2 (16.7)	1 (25.0)	3 (25.0)
Aerofaji	0	0	0	0	1 (25.0)	2 (16.7)
Diyare	0	0	0	2 (16.7)	1 (25.0)	3 (25.0)
Bulantı	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)	1 (25.0)	6 (50.0)
Kusma	0	0	0	0	1 (25.0)	2 (16.7)

Oral Administration of Amphotericin B (CAmB) in Humans: a Phase I Study of Tolerability and Pharmacokinetics

Biederdorf FA¹, Breithaupt I², Mannino R, Blum DE

(1) CEDRA Corporation, 8609 Cross Park Drive, Austin, TX 78754

	KOHORT 1		KOHORT 2		KOHORT 3	
	Plasebo (n=4) n (%)	200 mg (n=12) n (%)	Plasebo (n=4) n (%)	400 mg (n=12) n (%)	Plasebo (n=4) n (%)	800 mg (n=12) n (%)
Parametre/ Vizit	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
BUN (mg(dL)						
Tarama	13.3 (1.89)	10.7 (4.31)	11.3 (4.79)	12.3 (3.77)	12.3 (3.10)	13.3 (5.82)
14.Gün	13.8 (3.86)	10.1 (4.81)	14.0 (5.60)	12.8 (4.76)	14.5 (3.70)	13.6 (4.64)
Kreatinin (mg/dL)						
Tarama	0.83 (0.050)	0.78 (0.221)	0.70 (0.082)	0.86 (0.162)	0.83 (0.150)	1.09 (0.804)
14.Gün	0.90 (0.141)	0.80 (0.191)	0.80 (0.000)	0.87 (0.161)	0.85 (0.129)	0.86 (0.124)

MAT2203

- Refrakter mukokutanöz kandidiyaz olgularında faz 2 çalışması(etkinlik, tolerabilite farmakokinetik bulguları) devam etmektedir

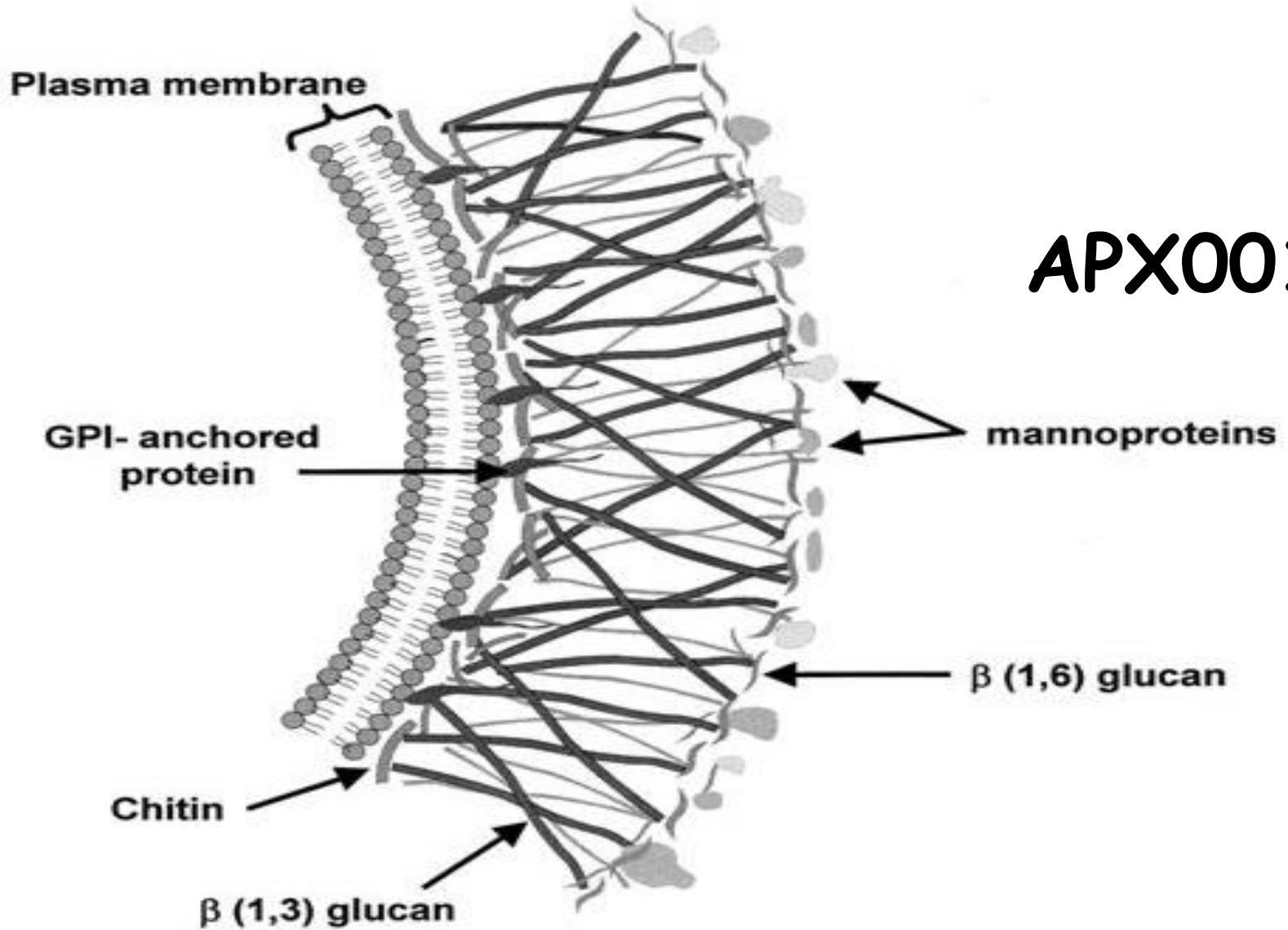
Kitin sentaz inhibitörü

Nikkomisin Z

Nikkomisin Z

- Eski bir ilaç (1970) i.v/oral
- Kitin sentazın kompetitif inhibitörüdür, hücre duvarı stabiliasyonu bozulur
- Koksidioidomikoz, histoplazmoz, blastomikoz
- Faz 2 pulmoner koksidioidomikoz hastalarında 2x250-500 mg oral etkili
- Kandida ve küf türlerine etkinlikleri iyi olmadığından ekinokandinlerle kombinasyonu konusunda çalışmalar sürmekte

Glikozilfosfatidilinozitol Biyosentezi



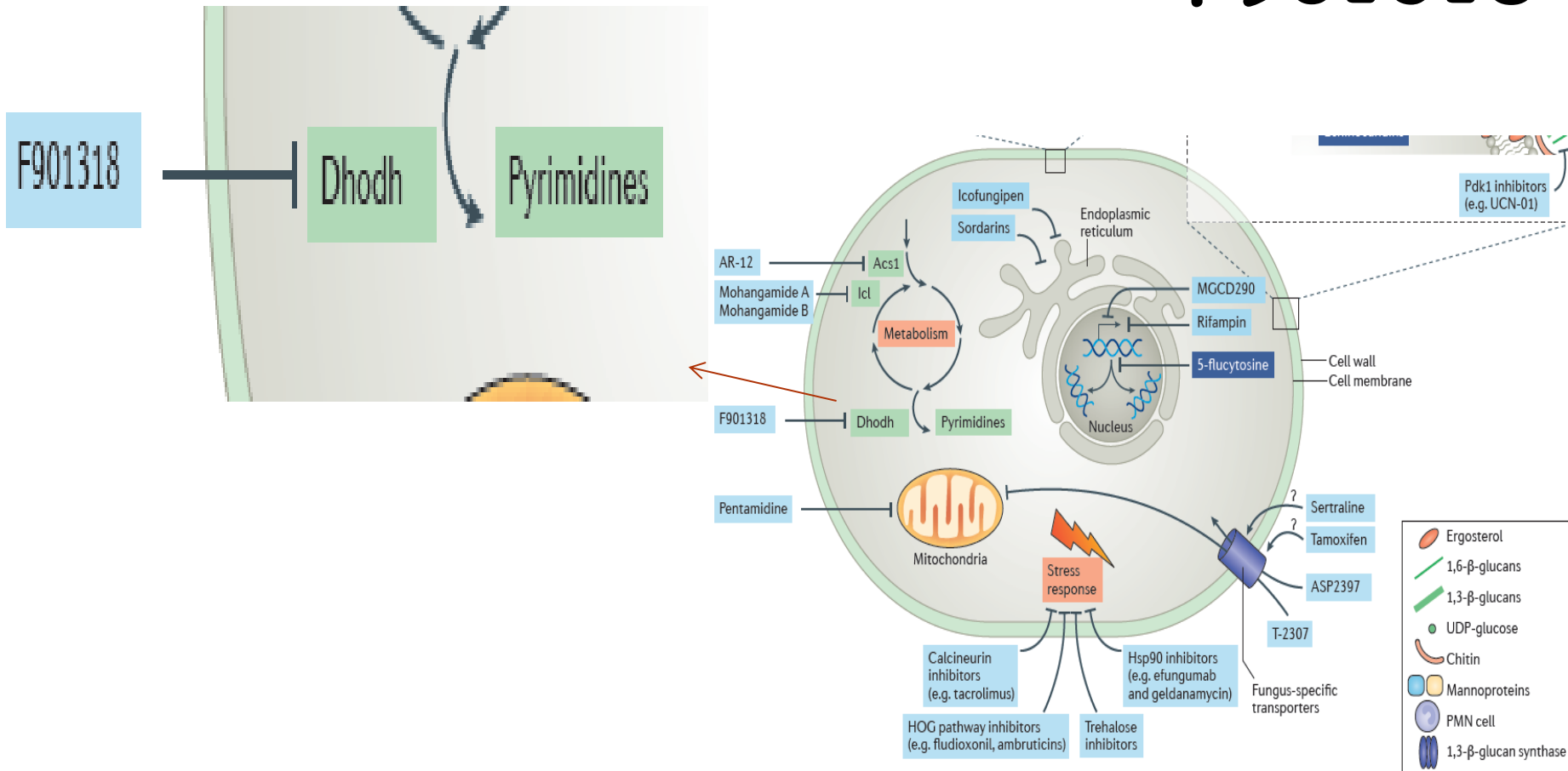
APX001

AML İFİ profilaksi,
İnvaziv kandidiyazis
İnvazif aspergilloz tedavisi çalışmaları başladı

- GPI ankor proteinleri mikroorganizmanın konak epitelyal dokularına adezyonu için önemlidir,
- i.v/oral form
- *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* türlerine etkili
- *C.krusei* ve *Mukor* türlerine etkisizdir
- Deneyisel modellerde invaziv kandidiyaz, orofarengeal kandidiyaz, pulmoner aspergilloz, dissemine fusaryozda etkilidir
- intravenöz formu ile faz 1 çalışmaları-güvenlik, tolerabilite, farmakokinetik -olumlu

Fungal Pirimidin Biyosentezi

F901318



F901318

- İntravenöz/oral formlar
- Pirimidin biyosentezinde önemli olan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe eder
 - DNA sentezini engeller
- Memeli hücrelerinde bu enzimin bir formu olmasına rağmen F901318 fungal spesifiktir

F901318

- Küf ve endemik mantarlara etkili
 - *Aspergillus* spp., *Scedosperium* spp., *Penicillium* spp., *Blastomyces dermatitis*, *Histoplasma capsulatum*, *C.immitis/posadasii*
- Mayalara ve Mukor türlerine etkisizdir
- Sağlıklı gönüllülerde i.v/oral formlarının faz 1 çalışma -güvenlik,tolerabilite, farmakokinetik-sonuçları olumlu
- AML olgularında profilakside Kaspofungin ile birlikte kullanımı ile ilgili çalışma durduruldu
- EMA tarafından
 - İnvaziv aspergilloz ve *Scedosperium* türlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde çalışmaların devamı için onay

HSP90

- Efungumab HSP90' e karşı üretilmiş bir r-mAb
- *Candida* türlerine karşı etkili olup flukonazol, kaspofungin ve amfoterisin B ile kombinasyonları sinerjik etkili bulunmuştur
- Faz 3 randomize klinik çalışmada invaziv kandidiyaz olgularında
 - Efungumab 2x1 mg/kg + L-Amb ile sadece AmB karşılaştırılmıştır
 - Mortalite oranları kombinasyon grubunda %4, AmB grubunda %18 olmuştur
- Sitokin salınım sorunu
- EMA uyarısı
- Kriptokok enfeksiyonlu olgulardaki FLU ile kombine verildiği çalışma sonlandırıldı

Başka ?

- Tamoksifen
 - 1990'lı yıllarda *S.cerevisiae* ve *C.albicans*'a etkili
 - Tamoksifen ve kломifen *C.neoformans*' a karşı fungilitik
- Sertralin
 - Antidepresan olarak kullanıldığında vulvovajinal kandidiyaz insidansının azalması dikkati çekmiştir.
 - Kriptokok menenjitli olan HIV pozitif olgularda sertralinin yardımcı tedavi olarak kullanıldığı faz 3 çalışması devam etmektedir

Aşı

- *C.albicans*
- Güvenli, immünojenik
- Faz 1 çalışmaları olumlu, devam etmekte

Sonuç

- Posakonazolün yeni formları ve isavuconazol dışında yakın zamanda bir antifungal yok
- Azol, ekinokandin, polyenler ve diğer sınıflardan antifungal tedavilerde yer almak için çalışılan çok ilaç var

Sunum Bitti

