

YENİ ANTİFUNGAL AJANLAR

Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanođlu

SBÜ. Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi

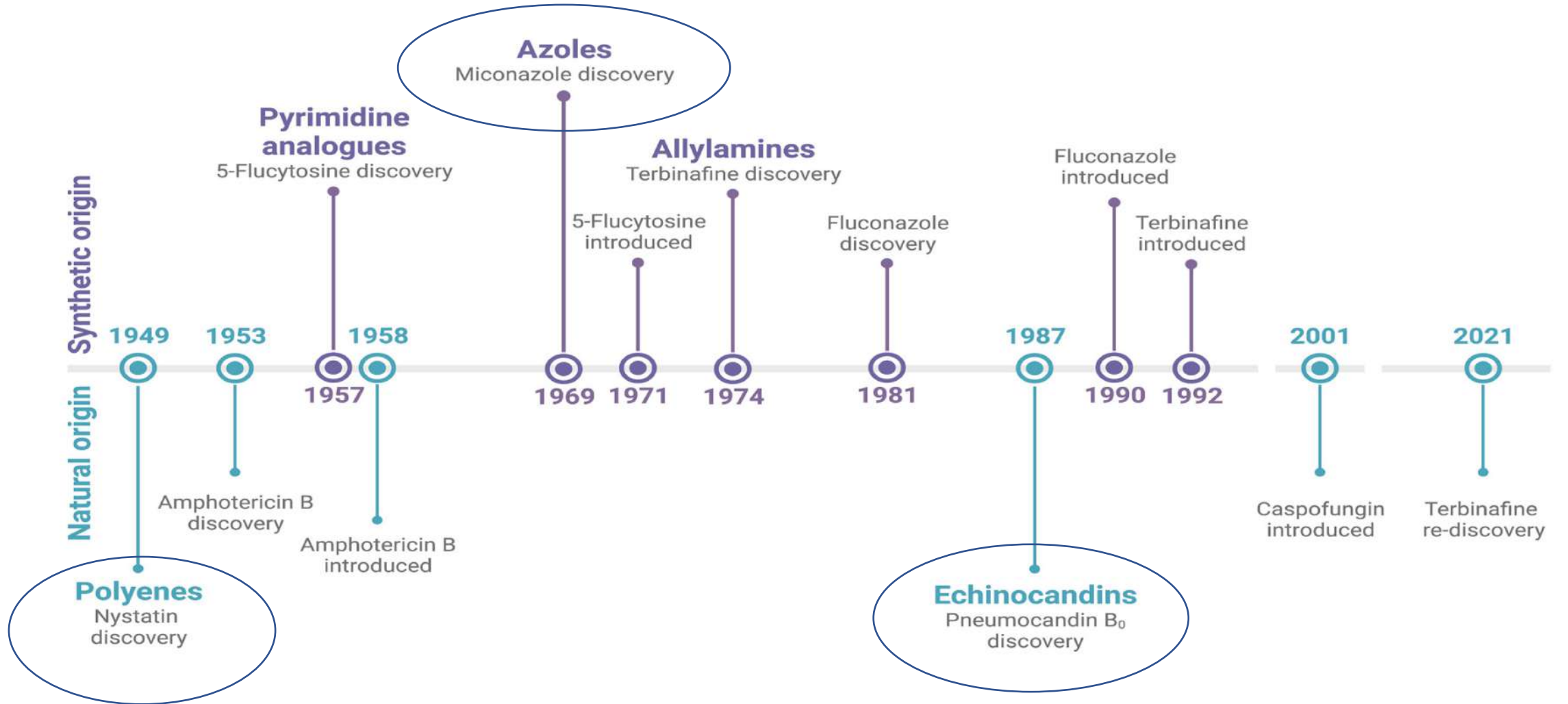
İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR VE TEHLİKE

- Yılda >300 milyon fazla ciddi vaka ve 1,5 milyon ölümlle, önemli bir tıbbi yük ve küresel morbidite ve mortalite kaynağı
- Patojenik mantarların çoğu fırsatçıdır ve HIV enfeksiyonu, kanser, kemoterapi, transplantasyon gibi bağışıklığı baskılanmış koşullar altındahastalıklara neden olur
- Endişe verici bir şekilde, mevcut sınırlı antifungal tedaviler, ilaç direncinin ortaya çıkması ve İFİ'lere karşı savunmasız olan nüfusun artması nedeniyle sürekli olarak artmaktadır
- COVID-19 salgını, hastaları ikincil hayatı tehdit eden mantarlara yatkın hale getirdiğinden, İFİ'leri dünya sağlığı tehdidi olarak kötüleştirdi

İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR VE TEHLİKE

- 2019'da CDC, hem ilaca dirençli mantarlar hem de bakteriler olmak üzere 18 süper mikrobu ABD'de her yıl en az 2,8 milyon ilaca dirençli enfeksiyona neden olduğunu ve bunun 35.000'den fazla ölümlle sonuçlandığını tahmin ediyor ¹
- 18 mikroptan üçü mantardır: *Candida auris* "acil tehdit", ilaca dirençli *Candida* türleri "ciddi tehdit" ve azol dirençli *Aspergillus fumigatus* "izleme listesinde".
- Neyse ki, klinik gelişimin son aşamasında bir dizi yeni antifungal sınıfı var;

Fosmanogepix (yeni bir Gwt1 enzim inhibitörü), ibrexafungerp (sınıfında birinci sınıf bir triterpenoid), olorofim (yeni bir dihydroorotate dehidrojenaz enzim inhibitörü), opelconazole (yeni bir triazol) ve rezafungin (haftada bir kez dozlanmak üzere tasarlanmış bir ekinokandin)



| Genre | Species | Antifungal | Antifungal resistance rates | Area | References | | |
|--------------------------|--|--|---|--|--|---|---------------------------|
| <i>Candida</i> | <i>C. glabrata</i> | Fluconazole | 20.9% | Tunisia Hedi chaker (UH, Sfax-Tunisia) | Abbes S et al., 2014; Abbes S et al., 2013 | | |
| | <i>C. albicans</i> | Fluconazole | 0.54% | Habib Thameur Hospital, La Rabta Hospital (Tunis) and Ibn El Jazzar Hospital of Kairouan in central Tunisia Asia and western pacific region | Eddouzi J et al., 2013 | | |
| | <i>C. tropicalis</i> | Fluconazole | 2.08% | | | | |
| | <i>C. glabrata</i> | Fluconazole | 4.28% | | | | |
| | <i>C. glabrata</i> | Fluconazole | 6.8% | China and Korea | Zhang L et al., 2015 | | |
| | <i>C. parapsilosis</i> | Fluconazole | 5.7% | | | | |
| | <i>C. tropicalis</i> | Fluconazole | 3.6% | | | | |
| | <i>C. albicans</i> | Amphotericin B | 1.1% | | | | |
| | <i>C. krusei</i> | Amphotericin B | 3.4% | | | | |
| | <i>C. albicans</i> | Caspofungin | 6.67% | | | | |
| | <i>Candida. spp</i> | Amphotericin B | 11.2% | | | | |
| | <i>C. albicans</i> | Fluconazole | 1.5% | | | India German–Austrian multi-centre study Spain | Nieto MC et al., 2015 |
| | <i>C. parapsilosis</i> | Fluconazole | 0.6% | | | | |
| | <i>C. glabrata</i> | Fluconazole | 1.1% | | | USA | Pfaller M.A. et al., 2015 |
| | <i>C. albicans</i> | Voriconazole | 3.4% | | | | |
| <i>C. albicans</i> | Fluconazole | 0.5% | | | | | |
| <i>C. glabrata</i> | Fluconazole | 11.1% | | | | | |
| <i>C. parapsilosis</i> | Fluconazole | 2.5% | | | | | |
| <i>C. tropicalis</i> | Fluconazole | 4.5% | | | | | |
| <i>C. guilliermondii</i> | Fluconazole | 20.0% | | | | | |
| <i>C. glabrata</i> | Echinocandins | 1.3–2.1% | Colombia, India, Israel, Kenya, Kuwait, Pakistan, South Africa, South Korea, Venezuela, the United Kingdom and in United States | W.G. Lee, 2011; Chowdhary A, et al., 2014; Magobo R.E. et al., 2014; B. Calvo et al., 2016 | | | |
| <i>C. auris</i> | Fluconazole | 93% | | | | | |
| <i>C. auris</i> | Amphotericin B | 35% | | | | | |
| <i>Cyptococcus</i> | <i>C. neoformans</i> | Fluconazole | 2.5% | European countries Serbia | Gago S et al., 2017, Arsenijevic A V et al., 2014 | | |
| | <i>C. neoformans</i> | 5-fluorocytosine | 5.8% | | | | |
| <i>Malassezia</i> | <i>M. pachydermatis</i> | Azole | Resistance was not detected | Asia and western pacific region European Area Spain | Pfaller M.A. et al., 2015 Alvarez-Perez S et al., 2016 | | |
| | <i>M. pachydermatis</i> | All azoles except fluconazole | High in vitro susceptibility | | | | |
| <i>Trichosporon</i> | <i>T. asahii</i> | Triabenzazole | 13.7% | Brazil Tunisia Japan | Nascente Pda S et al., 2009 Sellami H et al., 2017 Yang YL et al., 2013 Sun W et al., 2012 | | |
| | <i>T. asahii</i> | Voriconazole fluconazole voriconazole | resistance was not detected | | | | |
| <i>Aspergillus</i> | <i>A. flavus</i> | Amphotericin B | Resistance was not detected | Tunisia–Sousse Tunisia–Sfax Austria European countries European countries European countries | Gheith S et al., 2014 Hadrich I et al., 2012 Lass-Flori C, et al., 1998 Alastruey-Izquierdo A et al., 2013 Oz Y et al., 2016 | | |
| | <i>A. flavus</i> | Amphotericin B | 66.6% | | | | |
| | <i>A. flavus</i> | Amphotericin B | 84% | | | | |
| | <i>A. flavus</i> | Amphotericin B | 67% | | | | |
| | <i>A. terreus</i> | Amphotericin B | 14.8% | | | | |
| | <i>A. lentulus</i> | Amphotericin B | 27% | | | | |
| <i>Dermatophytes</i> | <i>A. calidoustus</i> | Itraconazole | 100% | European countries European countries | | | |
| | <i>A. calidoustus</i> | voriconazole- posaconazole Voriconazole and posaconazole | 100% | | | | |
| <i>Dermatophytes</i> | <i>T. rubrum</i> | Amphotericin B, clotrimazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole | Resistance was not detected | Malaysia | Mohd Nizam T et al., 2016 | | |
| | Dermatophyte | Voriconazole and itraconazole | Resistance was not detected | Brazil | Aktas A.E. et al., 2014 | | |
| <i>Penicillium</i> | Dermatophyte <i>P. marneffel</i> | Fluconazole Amphotericin B echinocandins | 100% Resistance was not detected | Iran Spain | Afshari MA et al., 2016 Alastruey-Izquierdo A et al., 2013 | | |
| <i>Mucorales</i> | Mucorales | Posaconazole and amphotericin B | Resistance was not detected | Australia | Halliday CL et al., 2016 | | |
| | <i>A. variabilis</i> <i>A. elegans</i> | Posaconazole and terbinafine | Resistance was not detected Resistance was not detected 100% | European countries | Chander J et al., 2015 | | |
| Genre | Species | Antifungal | Antifungal resistance rates | Area | References | | |
| <i>Fusarium</i> | <i>Rhizopus arrhizus</i> , <i>Rhizopus microsporus</i> , <i>Mucor sp.</i> , <i>Rhizomucor pusillus</i> , <i>Cunninghamella bertholletiae</i> , <i>Mycocladius corymbifera</i> and <i>Apophysomyces elegans</i> | Caspofungin | Shows lower MECs | USA | Thakur M et al., 2011 | | |
| | <i>R. oryzae</i> | Caspofungin, voriconazole, and itraconazole | Poor in vitro activity | Western Asia countries | Kachuel R et al., 2016 | | |
| | <i>Fusarium spp.</i> | Amphotericin B | Resistance was not detected | American countries | Guevara-Suarez M et al., 2016 | | |
| | <i>Fusarium spp.</i> | Azoles and caspofungin | Elevated MICs | India | Gupta C et al., 2016 Tupaki-Sreepurna A et al., 2017 | | |

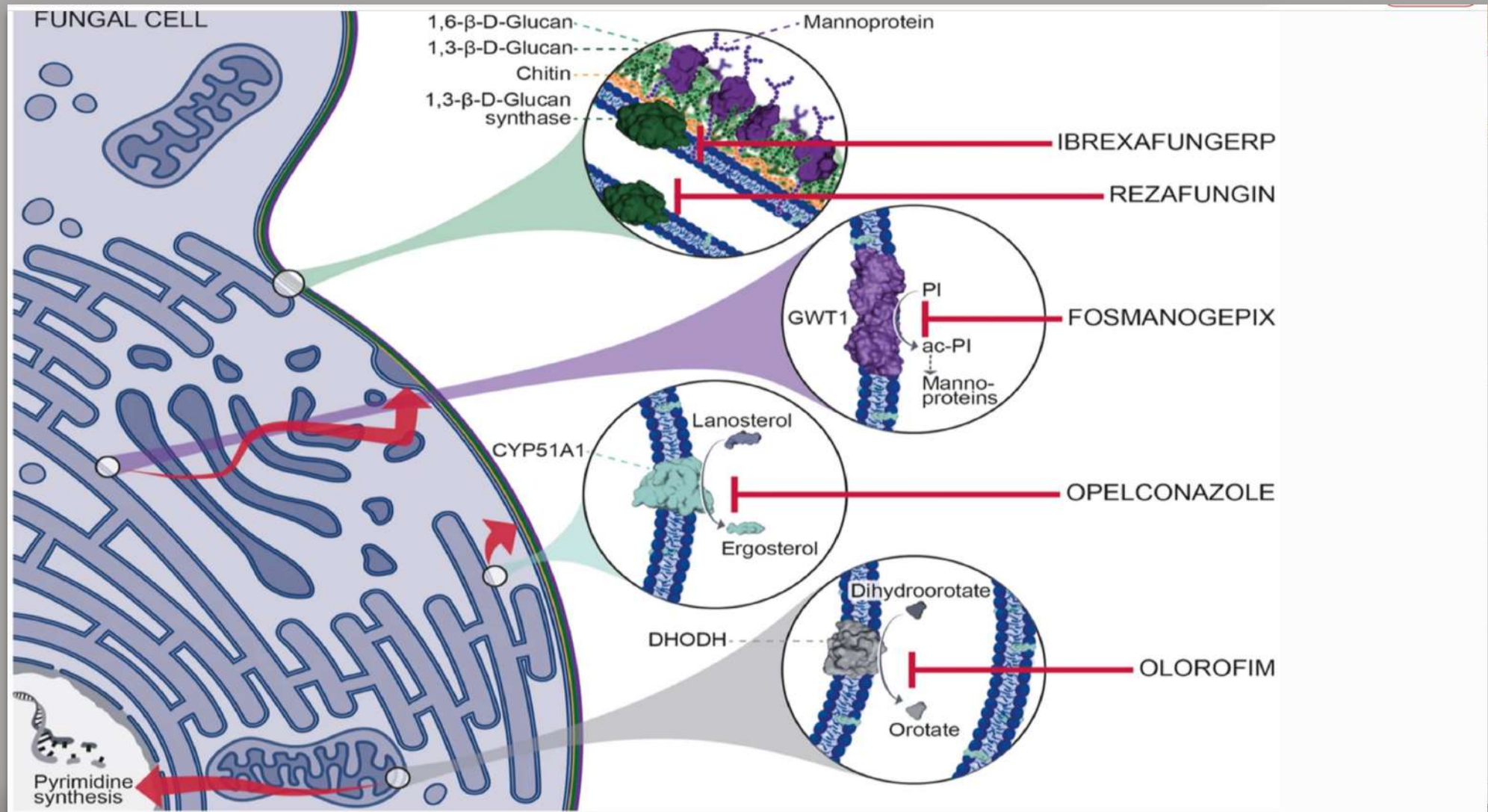
1. Hadrich, I., Ayadi, A. Epidemiology of antifungal susceptibility: Review of literature. Journal de mycologie medicale 2018; 28.3: 574-584.

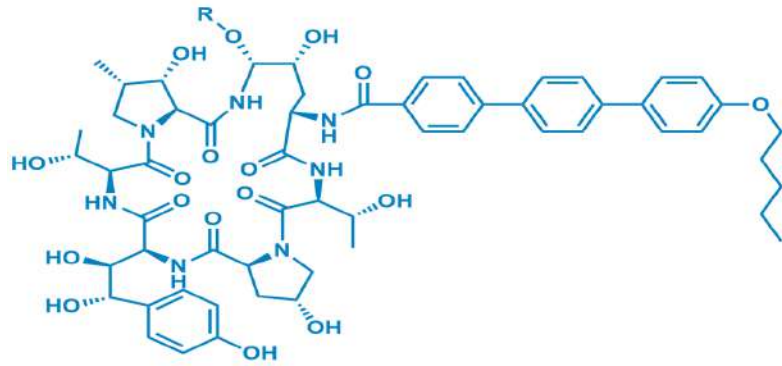
Şu anda mevcut olan antifungaller;

- sınırlı aktivite spektrumu,
- **ortaya çıkan ilaç direnci,**
- güvenlik kaygıları,
- ilaç-ilaç etkileşimleri (DDI'ler) veya
- zayıf tolerans nedeniyle ideal olmaktan uzaktır



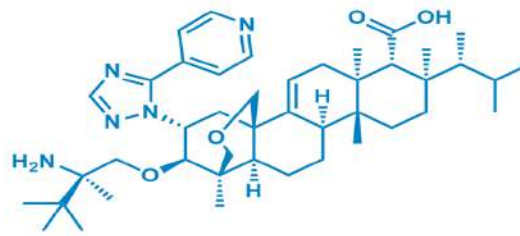
Umut vaad eden yeni antifungaller...



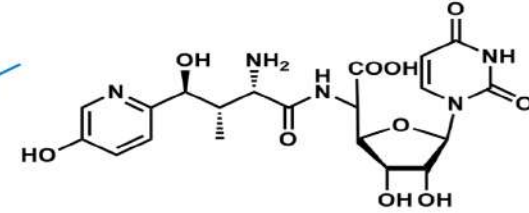


Anidulafungin R = H
(Echinocandins, FKS1 inhibitor)

Rezafungin (phase III) R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$



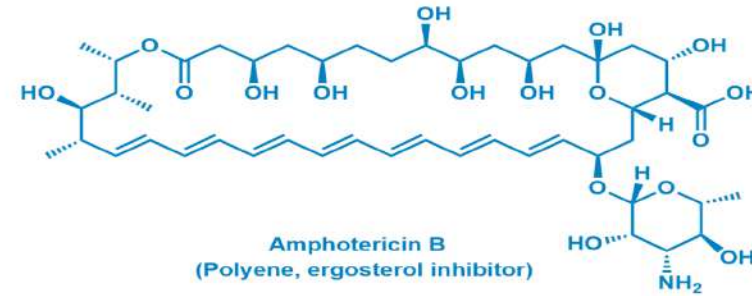
Ibrexafungerp
(FKS1 inhibitor)



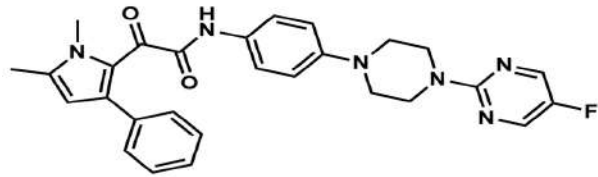
Nikkomycin
(Chitin synthase inhibitor, phase I)



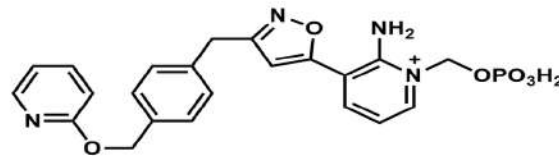
Flucytosine
(DNA, RNA metabolism inhibitor)



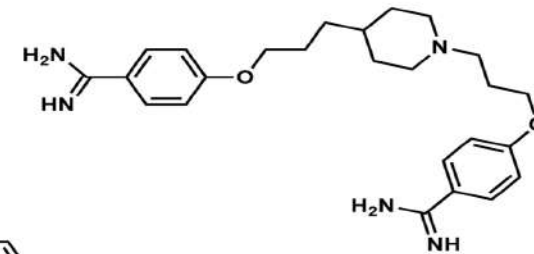
Amphotericin B
(Polyene, ergosterol inhibitor)



Olorofim
(DHODH inhibitor, ODD)



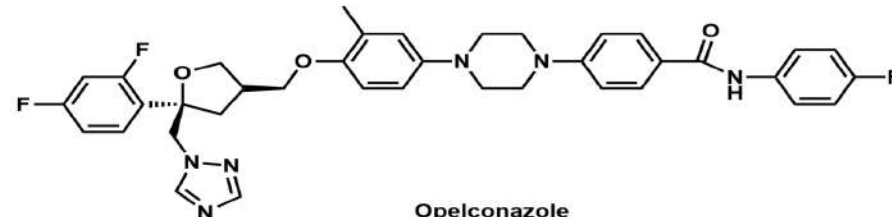
Fosmanogepix
(GPI inhibitor, phase II)



T-2307
(Respiration chain inhibitor, phase I)



Quilseconazole
(Tetrazole, ergosterol inhibitor, ODD)



Opelconazole
(Triazole, ergosterol inhibitor, ODD)

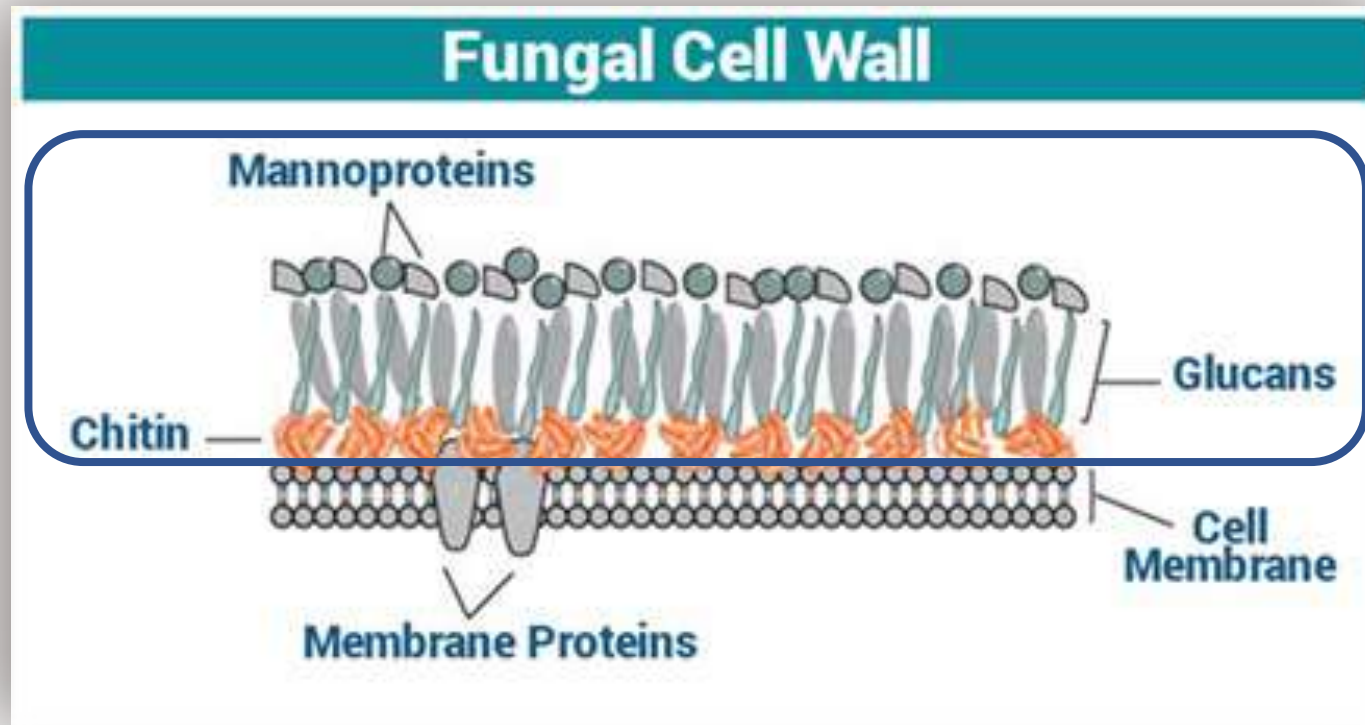
MGCD290 (Structure unavailable)
(Histone deacetylase inhibitor, phase II)

| Drug | Class | Mechanism of Action | Antifungal spectrum | Current Stage of Development | Route of Administration | Active gov identifier(s) |
|----------------------------|----------------|---|--|---|-------------------------|---|
| Rezafungin | Echinocandin | Glucan synthase inhibitor | <i>Candida</i> spp <i>Aspergillus</i> spp <i>P. jiroveci</i> | Phase 3 | IV only | NCT03667690 NCT04368559 |
| Fosmanogepix | Gwt1 Inhibitor | Inhibits Gwt1 protein, disrupts GPI-anchor synthesis biopathway | <i>Candida</i> spp (except <i>C. krusei</i>) <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i> | Phase 2 | IV and PO | NCT04240886 |
| Olorofim | Orotomide | Pyrimidine synthesis inhibitor | <i>Aspergillus</i> and less common molds | Phase 1 & 2 | IV and PO | NCT04752540 NCT03583164 |
| Ibrexafungerp | Triterpenoid | Glucan synthase inhibitor | <i>Candida</i> spp <i>Aspergillus</i> spp | Phase 3 & FDA-approved (vulvovaginal candidiasis) | PO only | NCT03059992 NCT03672292 NCT03363841 |
| Oteseconazole | Tetrazole | 14-alpha demethylase inhibitor | <i>Candida</i> spp | Phase 3 | PO only | NCT03562156 NCT03561701 |
| Enochleated Amphotericin B | Polyene | Binds to ergosterol and forms membrane pores | Broad spectrum antifungal | Phase 1 & 2 | PO only | NCT04031833 NCT02629419 |
| ATI-2307 | Arylamidine | Disrupts mitochondrial membrane | Broad spectrum antifungal | Phase 1 | IV only | N/A |

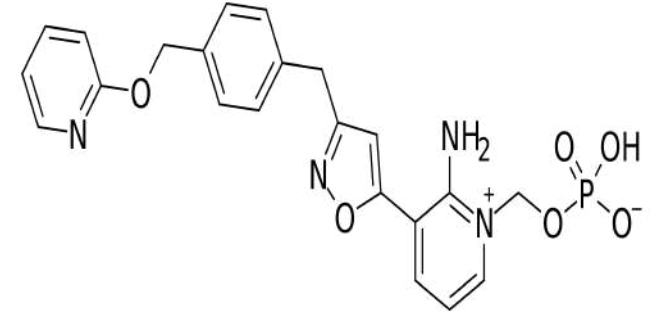
IV, intravenous; PO, oral.
N/A, Not applicable.

| Agent | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Types of Fungal Infections for Enrollment in Clinical Trials |
|--|---------|------------------------------------|---------|---|
| Olorofim (F901318) | | NCT05101187 | | Invasive aspergillosis |
| | | NCT03583164 | | Invasive infections due to <i>Lomentospora prolificans</i> , <i>Scedosporium</i> spp., <i>Aspergillus</i> , and other resistant fungi |
| Rezafungin (CD101) | | NCT03667690 | | Candidemia and/or invasive candidiasis (Completed) |
| | | NCT04368559 (ReSPECT) | | Antifungal prophylaxis in adults with allogeneic blood or bone marrow transplant |
| Oteseconazole (VT-1161) | | NCT03562156 & NCT03561701 (VIOLET) | | Recurrent vulvovaginal candidiasis (Completed) |
| Fosmanogepix (APX001) | | NCT05421858 | | Candidemia and/or invasive candidiasis |
| | | NCT04240886 | | Invasive infections due to <i>Aspergillus</i> or rare molds |
| Opelconazole (PC945) | | NCT05037851 | | Antifungal prophylaxis or pre-emptive therapy against pulmonary aspergillosis in lung transplant |
| Enochleate Amphotericin B (MAT2203 or CAMB) | | NCT02971007 | | Moderate to severe vulvovaginal candidiasis (Completed) |
| | | NCT04031833 (EnACT) | | Cryptococcal meningitis in HIV+ patients |
| | | NCT02629419 | | Mucocutaneous candidiasis in patients who are refractory or intolerant to standard non-intravenous therapies |
| Ibrexafungerp (SCY-078) *approved for vulvovaginal candidiasis in U.S. | | NCT05399641 | | Complicated vulvovaginal candidiasis |
| | | NCT03672292 (SCYNERGIA) | | Invasive pulmonary aspergillosis combined with voriconazole |
| | | NCT03363841 (CARES) | | Candidiasis caused by <i>Candida auris</i> |
| | | NCT03059992 (FURI) | | Invasive fungal infections in patients who are refractory or intolerant to standard therapies |

Hücre duvarını hedefleyen ajanlar



Fosmanogepix



- Phizer tarafından geliştirilen deneysel bir antifungal ilaç
- Aspergilloz , kandidemi ve koksidioidomikoz gibi çeşitli mantar infeksiyonlarını tedavi etme potansiyeli araştırılmaktadır
- Fosmanogepix bir ön ilaçtır ve uygulamadan sonra aktif ilaç formu olan manogepix'e dönüştürülür .
- Hücre canlılığı için gerekli bir mantar enzimi olan glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı duvar transfer proteini 1'i (Gwt1) inhibe eder

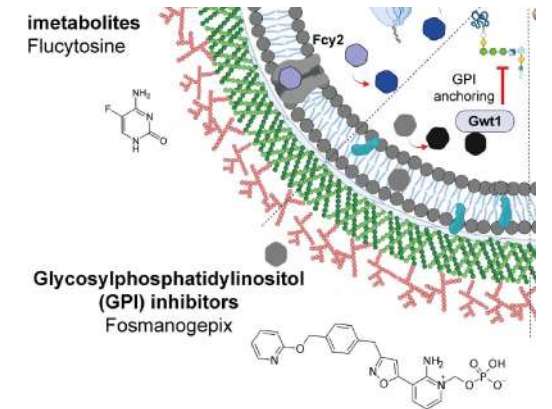
1. Hoenigl M, et al. (October 2021). ["The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin"](#). *Drugs*. **81** (15): 1703–1729.

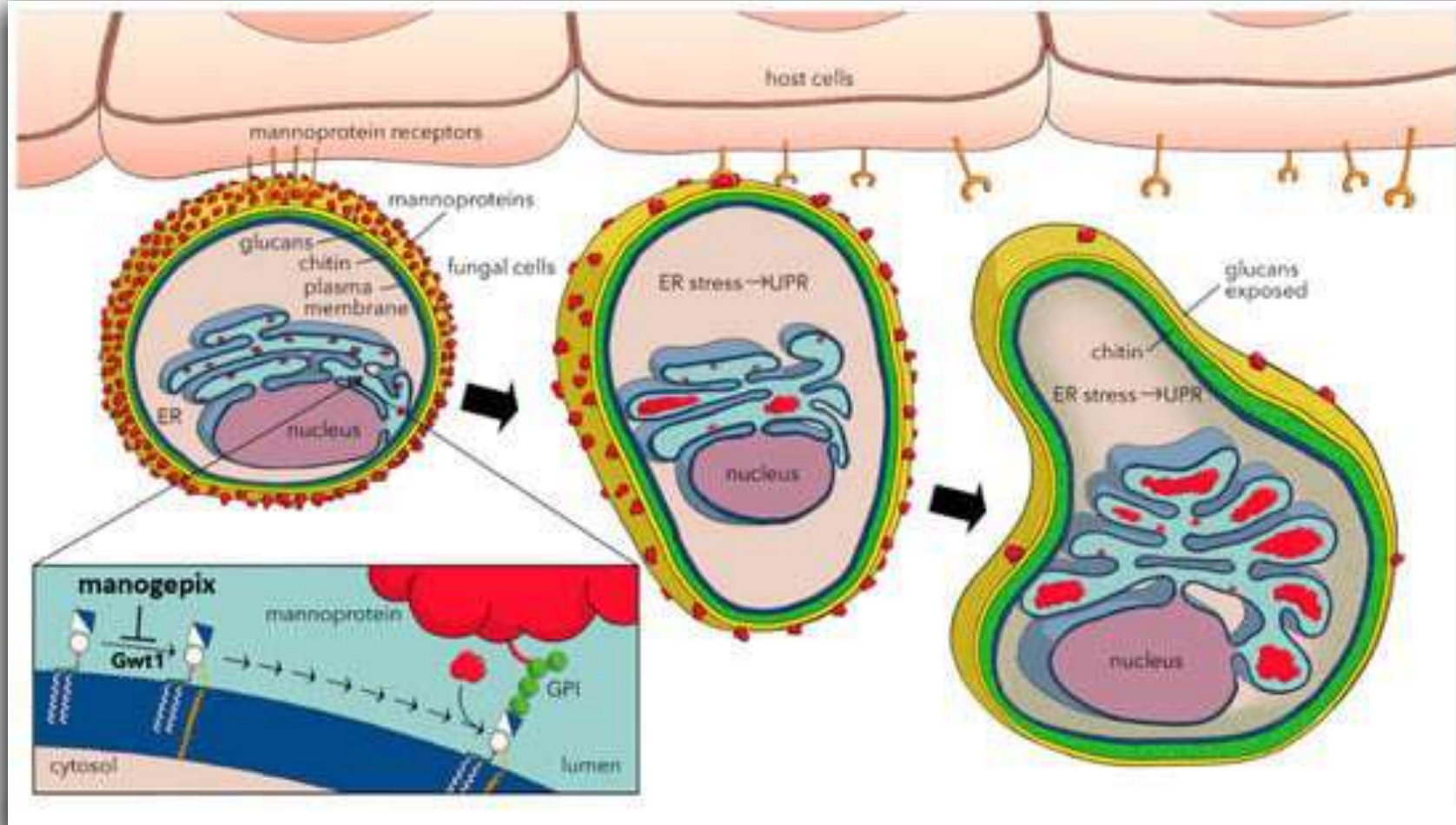
2. Badali H, et al. (May 2021). ["Manogepix, the Active Moiety of the Investigational Agent Fosmanogepix, Demonstrates In Vitro Activity against Members of the *Fusarium oxysporum* and *Fusarium solani* Species Complexes"](#). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **65** (6).

3. [^] ["GWT1"](#). *Saccharomyces Genome Database*. Stanford University. Retrieved 2022-06-28.

Etki Mekanizması

- Manogepix, mannoproteinlerin mantar hücre duvarına taşınması ve sabitlenmesi için gerekli olan mantar enzimi **Gwt1'in inhibisyonu** yoluyla glikosilfosfatidilinositol bağlantılı protein olgunlaşmasını hedefleyen yeni bir etki mekanizmasına sahiptir
- Glikosilfosfatidilinositol bağlantılı mannoproteinler, mantarların kolonizasyon ve enfeksiyondan önce konakçı içindeki mukozal ve epitelyal yüzeylere yapışmasına izin veren adezyonlar olarak görev yapar
- Bazı fungal adezinler ve virülans faktörleri, glikosilfosfatidilinositol bağlantılı proteinlerden türetilir





MGX'in yapışmayı, hifal oluşumunu ve biyofilm oluşumunu etkileyen hücre yüzeyi proteinlerini içeren bir dizi önemli *C. albicans* virülans faktörünü inhibe ettiği gösterilmiştir .

Fungal virülansın inhibisyonu ve hücre duvarı hasarı muhtemelen bu yeni antifungal ajanın genel aktivitesine katkıda bulunmaktadır

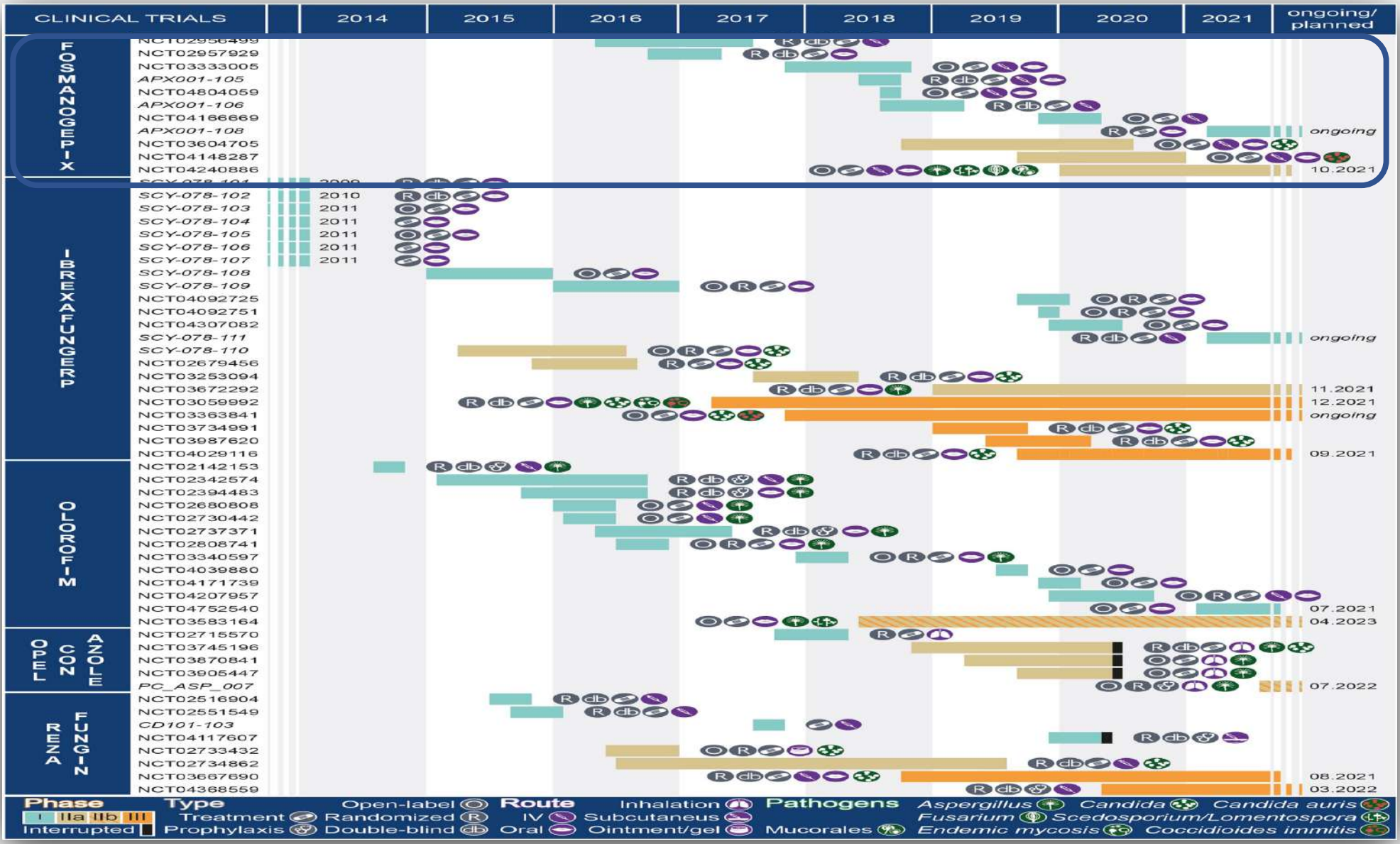
Klinik gelişim

Şimdiye kadar fosmanogepix'in klinik gelişimi;

***Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve nadir küflere** bağlı infeksiyonların tedavisindeki rolüne odaklanmıştır

”İnvaziv kandidiyazis, invaziv aspergilloz, scedosporiosis, fusariosis, mukormikoz, kriptokokoz ve koksidioidomikoz”

Aspergillus spp.'nin neden olduğu veya nadir küfler ([NCT04240886](#)), *C. auris*'e bağlı kandidemi veya invaziv kandidiyaz tedavisi ([NCT04148287](#)) ve nötroopenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi ([NCT03604705](#)) IFD'lerin tedavisi için Faz 2 denemeleri devam etmektedir .



Güvenlik

- Fosmanogepix'in güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini gösteren dört faz I klinik çalışma tamamlanmıştır
- İnsanlarda yapılan ilk çalışma, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, tek artan doz ve çoklu artan doz yükseltme çalışmasıydı (NCT02956499).
- Fosmanogepix uygulanan tüm dozlarda iyi tolere edildi ve hiçbir önemli yan etki (AE) olmadı
- Geçici baş ağrısı en sık tanımlanan AE idi
- Doz sınırlayıcı toksisiteler yoktu.

Farmakokinetik/farmakodinamik

- Fosmanogepix, insanlarda %90'dan fazla biyoyararlanım sağlayan oral ve intravenöz (IV) formülasyonlarda mevcuttur.
- Oral veya IV yoldan fosmanogepix uygulanan sıçanlarda ve maymunlarda, akciğer, beyin, karaciğer, böbrek ve göz dahil olmak üzere çoğu dokuda hızlı ve yaygın absorpsiyon gözlendi.
- Eliminasyon esas olarak biliyer (sıçanlarda) ve fekal (maymunlarda) idi

Etkinlik

- Faz II çalışmasında, fosmanogepix birinci basamak tedavi olarak başlatıldı ve hastalar 14 güne kadar tedavi edildi¹
- Hastalara 1 gün boyunca IV, 2X1, 1000 mg, ardından en az 2 gün boyunca 1X1 600 mg intravenöz, ardından 1X1 600 mg veya 1X1 oral 700 mg fosmanogepix reçete edildi.
- *Birincil sonlanım noktası Candida spp'nin* kandan temizlenmesi (ek antifungal tedavi olmaksızın) ve çalışma tedavisinin (30. gün) sonunda hayatta kalma %80'lik bir başarı oranı ile gözlemlendi.
- Fosmanogepix başlangıcından 2,4 gün (ortalama) sonra negatif kan kültürleri gözlemlendi ve amfoterisin B ve/veya anidulafungine dirençli izolatlarda etkinlik gözlemlendi
- *C. auris* ile dokuz yoğun bakım ünitesi vakasının ara analizinde kandidemi, tedavi başarısı ve sağkalım, bir hastanın tedaviye yanıt vermediği vakaların 8/9'unda (%89) elde edilmiştir

TABLE 2

Efficacy endpoints: treatment success and survival

| Endpoint | Fosmanogepix N = 9 |
|--|-----------------------|
| Response at EOST ^a | |
| Treatment Success ^b , n (%) [95% CI] ^d | 8 (88.9) [51.8, 99.7] |
| Treatment Failure, n (%) | 1 (11.1) |
| Reasons for failure at EOST | |
| Death, n (%) | 1 (11.1) |
| Response at 2 wks after EOST | |
| Treatment Success Sustained, n (%) [95% CI] ^d | 6 (66.7) [29.9, 92.5] |
| Clinical Relapse (Positive culture), n (%) | 1 (11.1) |
| Death, n (%) | 1 (11.1) |
| Response at 4 wks after EOST | |
| Treatment Success Sustained, n (%) | 6 (66.7) |
| Survival at Day 30, n (%) | 8 (88.9) |

1. Pappas PG, et al. Clinical safety and efficacy of novel antifungal, Fosmanogepix, in the treatment of candidemia: results from a phase 2 proof of concept trial. IDWeek 2020. In: Programs and Abstracts of the 55th Annual Infectious Diseases Society of America (IDSA) Meeting; October 2020; Philadelphia

2. Kullberg BB, et al. Clinical efficacy and safety of the novel antifungal fosmanogepix in patients with candidaemia and/or invasive candidiasis caused by *Candida auris*: results from a phase II proof of concept trial. 31st ECCMID; 2021; Vienna.

Etkinlik











- *Cryptococcus neoformans* ve *C. gattii*'nin yanı sıra *Coccidioides* türlerine karşı aktiviteye sahiptir
- **Kriptokokal menenjitli** farelerde, fosmanogepix ve flukonazol kombinasyonunun beyin dokusunda sinerjistik bir şekilde mantar yükünü azalttığı, ancak akciğer dokusunda olmadığı gözlemlendi ¹
- **İnvaziv pulmoner aspergilloz, fusariosis ve pulmoner scedosporiyozun** bağışıklığı baskılanmış fare modellerinde fosmanogepix, plaseboya kıyasla hayatta kalma ve doku temizliğinde iyileşme gösterdi^{2,3}
- Fosmanogepix ayrıca **mukorlara** karşı orta düzeyde aktiviteye sahiptir³

1. Shaw KJ, Schell WA, Covel J, et al.: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of APX001A / APX001 and Other Gwt1 Inhibitors against *Cryptococcus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8): e00523-18. 10.1128/AAC.00523-18

2. Gebremariam T, Alkhazraji S, Alqarihi A, et al.: APX001 is effective in the treatment of murine invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2): e01713-18. 10.1128/AAC.01713-18

3. Alkhazraji S, Gebremariam T, Alqarihi A, et al.: Fosmanogepix (APX001) is effective in the treatment of immunocompromised mice infected with invasive pulmonary scedosporiosis or disseminated fusariosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3): e01735-19. 10.1128/AAC.01735-19

Aktivite Spektrumu

| Antifungal agents | Fosmanogepix | Ibrexafungerp | Olorofim | Opelconazole | Rezafungin |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Pathogens | | | | | |
|  <i>Aspergillus calidoustus</i> | Variable activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Azole-resistant A. fumigatus</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | Potent activity |
| <i>Aspergillus flavus</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Aspergillus lentulus</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Aspergillus niger</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | Potent activity |
| <i>Aspergillus terreus</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Aspergillus tubingensis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
|  <i>Cunninghamella</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Lichtheimia</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Mucor</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Rhizopus</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity |
|  <i>Fusarium spp.</i> | Potent activity | Potent activity | Variable activity | No activity | No activity |
|  <i>Alternaria alternata</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Cladosporium spp.</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Paecilomyces variotii</i> | Potent activity | Variable activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Purpureocillium lilacinum</i> | Potent activity | Potent activity | Variable activity | No activity | No activity |
| <i>Scopulariopsis spp.</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Rasamsonia spp.</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
|  <i>Scedosporium spp.</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Lomentospora prolificans</i> | Potent activity | Variable activity | Potent activity | No activity | No activity |
|  <i>Candida albicans</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida auris</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida dubliniensis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida glabrata</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida krusei</i> | No activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida lusitanae</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida parapsilosis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
| <i>Candida tropicalis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity |
|  <i>Cryptococcus gattii</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity |
|  <i>Trichosporon asahii</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Exophiala dermatitidis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Malassezia furfur</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
|  <i>Pneumocystis jirovecii</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | Potent activity |
|  <i>Blastomyces dermatitidis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Coccidioides immitis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Fonsecaea pedrosoi</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Madurella mycetomatis</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Talaromyces marneffe</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |
| <i>Phialophora verrucosa</i> | Potent activity | Potent activity | Potent activity | No activity | No activity |

Legend

-  Potent activity
-  Variable activity
-  No activity
-  Unknow / currently investigated

Avantajları

- Eşsiz etki mekanizması nedeniyle, diğer ilaç sınıflarıyla (azoller, ekinokandinler, polienler) hedefe dayalı **çapraz direnç gözlenmez.**
- İlaça dirençli suşlar da dahil olmak üzere klinik olarak önemli mayalara ve küflere karşı sırasıyla geniş spektrumlu *in vivo* ve *in vitro* aktivite göstermiştir
- MGX, enfekte dokularda **geniş çapta dağılmıştır.**
- Daha da önemlisi, **MGX, merkezi sinir sisteminde önemli ölçüde maruz kalmasıyla ekinokandinlerden ayırt edilir**

Avantajları

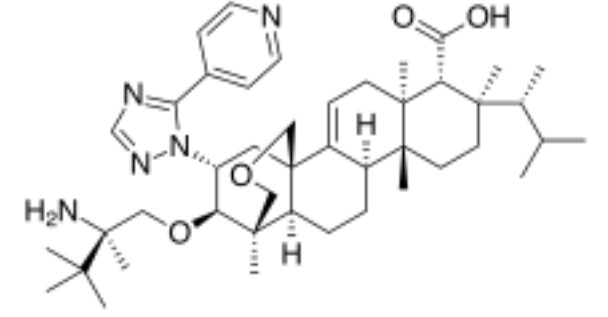
- FMGX'in hem IV hem de oral formülasyonları şu anda geliştirilmekte olup, hastane dışında bakımın uygun şekilde sürdürülmesine olanak sağlamaktadır
- Günde bir kez dozlama, önemli bir CYP3A4 inhibisyonu olmayan uygun bir ilaç-ilaç etkileşimi profili ve geniş doku dağılımı, FMGX'in invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik, ön basamak tedavisi için konumlandırılmasına katkıda bulunur

Gelecekteki Rolü



- Fosmanogepix'e FDA tarafından invaziv kandidiyaz, aspergilloz, scedosporiosis, fusariosis, mukormikoz, kriptokokoz ve koksidioidomikoz için hızlı izleme statüsü verilmiştir
- Devam eden çok sayıda çalışma, bu ajanın invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisindeki rolünü daha fazla tanımlayacaktır, ancak olumlu yan etki profili ve sınırlı tedavi seçenekleriyle birden fazla patojene karşı aktivitesi, bunu çekici bir seçenek ve geniş bir yelpazede terapötik silahlara ek haline getirmektedir
- Lipozomal amfoterisin B ile sinerji, tedavisi en zor enfeksiyonlarda manogepix'in kombinasyon halinde kullanılmasının çekiciliğini artırabilir

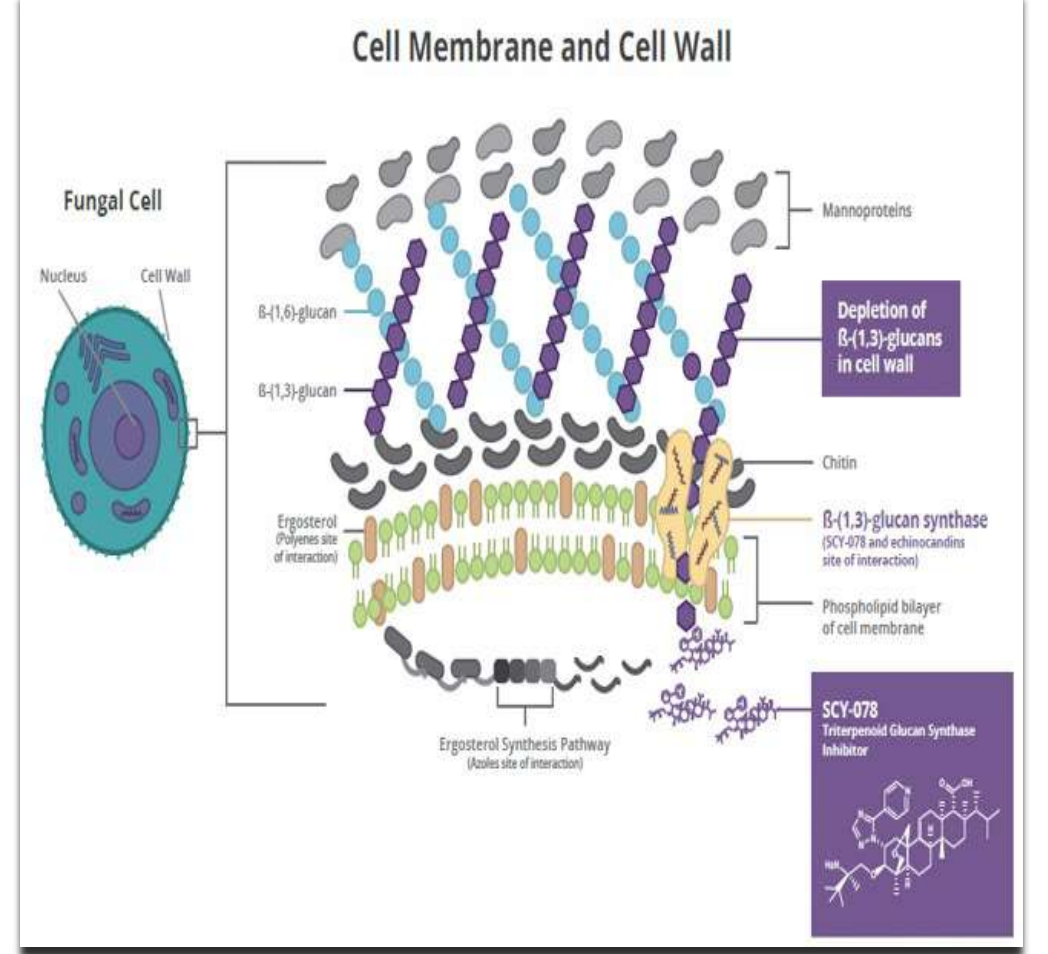
Ibrexafungerp

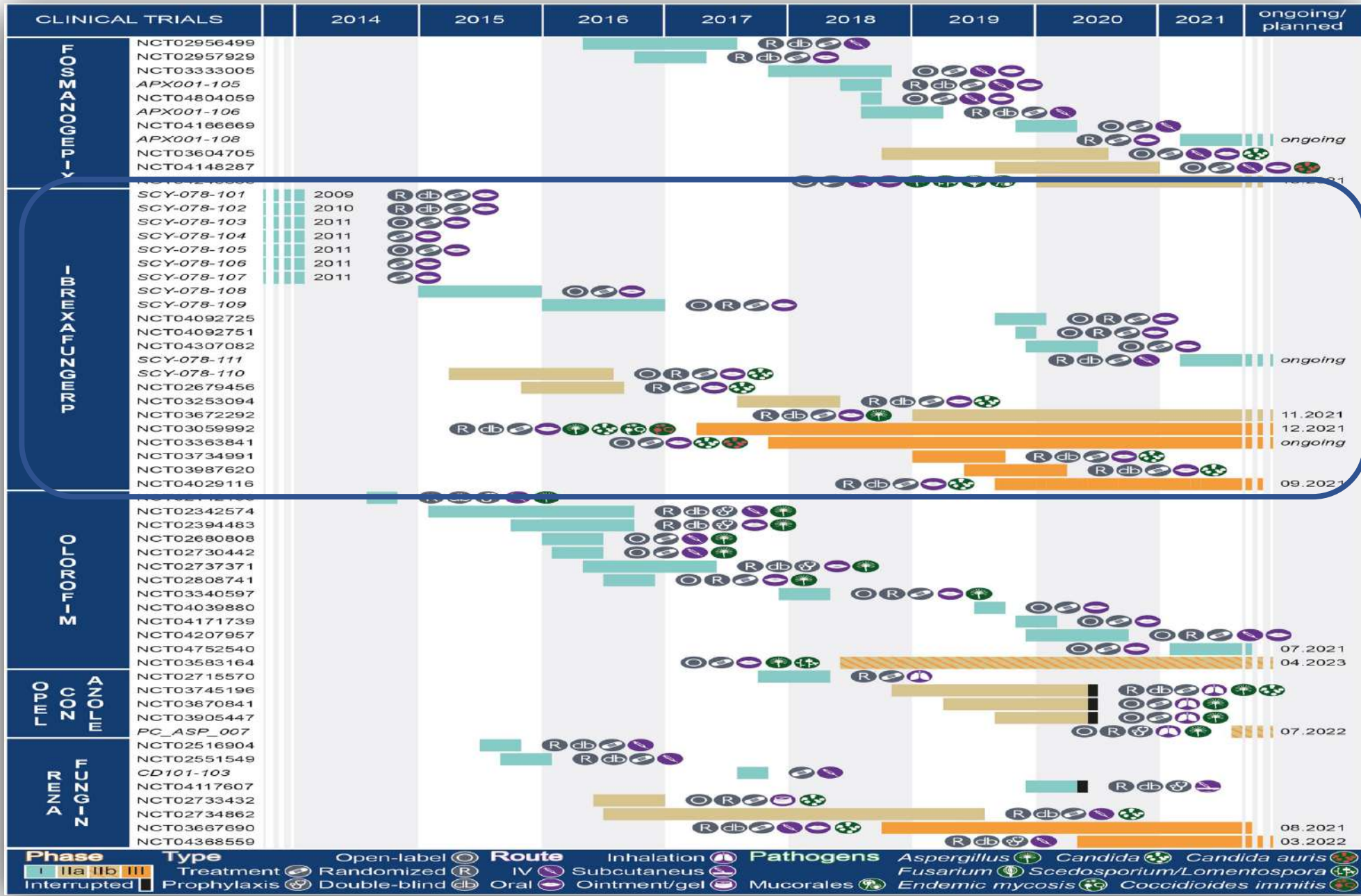


- Yeni **triterpenoid** antifungal sınıfındaki benzersiz bir kimyasal yapıya sahip ilk bileşiği temsil eder
- İbrexafungerp'in yalnızca sınıfının ilk onaylı oral glukon sentaz inhibitörü değil, aynı zamanda 20 yılı aşkın bir süredir yeni bir antifungal sınıfında onaylanan ilk ilaç
- Ekinokandinlerle karşılaştırıldığında, ibrexafungerp, oral biyoyararlanım, pan-dirençli *C. auris*'e karşı geniş aktivite ve ekinokandin-dirençli *Candida* türlerinin çoğuna karşı aktiviteyi sürdürme gibi belirgin avantajlara sahiptir.

Etki Mekanizması

- Bir ekinokandin olmamasına rağmen, ekinokandinlerle ayrı ancak kısmen paylaşılan bir bölgede enzim kompleksi (1→3)-β-D-glukan sentaz ile etkileşim yoluyla glukan sentezini inhibe eder.
- Bağlanma bölgesi ekinokandinlerinkinden biraz farklıdır, ancak bağlanma bölgesinde bir miktar örtüşme vardır





Güvenlik

- Ibrexafungerp, tek dozlu ve çoklu dozlu faz I/II çalışmalarında iyi tolere edilebilirlik göstermiştir, ciddi olmayan AE'ler maruz kalan doz ve tedavi süresi ile artmıştır
- En yaygın AE'ler hafif ila orta derecededir ve mide bulantısı, ishal, karın ağrısı ve kusma gibi doz sınırlayıcı olabilen gastrointestinal sistem semptomlarına bağlıdır
- Devam eden faz III çalışmasının ara sonuçları, oral ibrexafungerp'in genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir

Farmakokinetik/farmakodinamik











- Ibrexafungerp, insanlarda oral olarak biyoyararlıdır ve yüksek oranda proteine bağlanır (~%99,6)
- Farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde geniş bir dağılım hacmine sahiptir.
- Karaciğer, dalak, akciğerler, kemik iliği, böbrek ve cilt dahil olmak üzere dokulardaki konsantrasyon, plazmaninkinden fazladır.
- Bununla birlikte, merkezi sinir sistemi (CNS) dokusuna düşük dağılım vardır

Farmakokinetik/farmakodinamik

- Bu küçük moleküler değişiklik sayesinde ibreksafungerp, hem ekinokandine duyarlı hem de bazı dirençli patojenlere, özellikle ekinokandin dirençli *Candida*'ya karşı aktiviteyi sürdürür.
- Bileşik hem oral hem de IV uygulama için geliştirilmektedir, ancak bugüne kadar insanlarda sadece **oral formülasyon** çalışılmıştır
- Ibrexafungerp ağızdan iyi emilir ve genellikle fungusid olarak kabul edilir
- Oral formülasyon yakın zamanda FDA tarafından vulvovajinal kandidiyazın (VVC) tedavisi için onaylanmıştır.

Aktivite Spektrumu

- *C. glabrata* ve *C. auris* ve çok sayıda türü dahil olmak üzere ***Candida* türlerine karşı güçlü fungisidal** aktivite
- Yüksek ekinokandin MIC'lerine sahip olduğu bilinen *C. parapsilosis*'e karşı in vitro etkinliği , ekinokandinlerinkiyile karşılaştırılabilir veya daha yüksek
- Güçlü bir *Aspergillus* spp inhibitörüdür (*A. fumigatus* , *A. niger* , *A. terreus* , kriptik türler ve azole dirençli suşlar)
- Ibrexafungerp'in ***Mucorales* ve *Fusarium* spp.'ye karşı etkinliği yoktur** ancak *Alternaria* ve *Cladosporium* spp.'ye karşı çok aktiftir

| Antifungal agents | Fosmanogepix | Ibrexafungerp | Olorofim | Opelconazole | Rezafungin |
|---|---|-----------------------|----------|--------------|------------|
| Pathogens | | | | | |
|  | <i>Aspergillus calidoustus</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus fumigatus</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | Azole-resistant <i>A. fumigatus</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus flavus</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus lentulus</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus nidulans</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus niger</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus terreus</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Aspergillus tubingensis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| |  | <i>Cunninghamella</i> | !!! | !!! | !!! |
| <i>Lichtheimia</i> | | !!! | !!! | !!! | !!! |
| <i>Mucor</i> | | !!! | !!! | !!! | !!! |
| <i>Rhizopus</i> | | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Fusarium spp.</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Alternaria alternata</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Cladosporium spp.</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Paecilomyces variotii</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Purpureocillium lilacinum</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Scopulariopsis spp.</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Rasamsonia spp.</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Scedosporium spp.</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Lomentospora prolificans</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Candida albicans</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida auris</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida dubliniensis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida glabrata</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida krusei</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida lusitanae</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida parapsilosis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Candida tropicalis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Cryptococcus gattii</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Cryptococcus neoformans</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Trichosporon asahii</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Exophiala dermatitidis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Malassezia furfur</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Pneumocystis jirovecii</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
|  | <i>Blastomyces dermatitidis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Coccidioides immitis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Histoplasma capsulatum</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Fonsecaea pedrosoi</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Madurella mycetomatis</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| | <i>Talaromyces marneffei</i> | !!! | !!! | !!! | !!! |
| <i>Phialophora verrucosa</i> | !!! | !!! | !!! | !!! | |

Legend

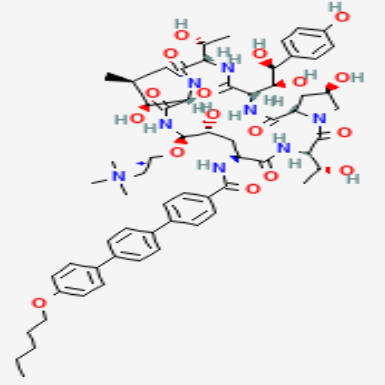
- !!! Potent activity
- !?! Variable activity
- !?! No activity
- ? Unknow / currently investigated

Gelecekteki Rolü



- 2021'de VVC tedavisi için FDA tarafından onaylandı ve yakında diğer onaylar da bunu takip edecek gibi
- *Ekinokandinler, invaziv Candida* infeksiyonları için standart tedavi olarak kabul edilir intravenöz formülasyonlar olarak mevcuttur ve **benzer aktiviteye sahip oral alternatifler genellikle eksiktir** ve parenteral tedavi nedeniyle hastanede kalış süresinin uzadığını göstermiştir .
- Ibrexafungerp yüksek doku penetrasyonu ile özellikle *C. auris* dahil mayalara karşı geniş ve fungisidal aktivitesi olan bir oral antifungal ilaç olma boşluğunu dolduracaktır
- İnvaziv pulmoner aspergilloz için, özellikle bir azol veya amfoterisin B lipit formülasyonları ile kombinasyon terapisinde, dirençli vakalar için terapi olarak bir rol oynayabilir

Rezafungin



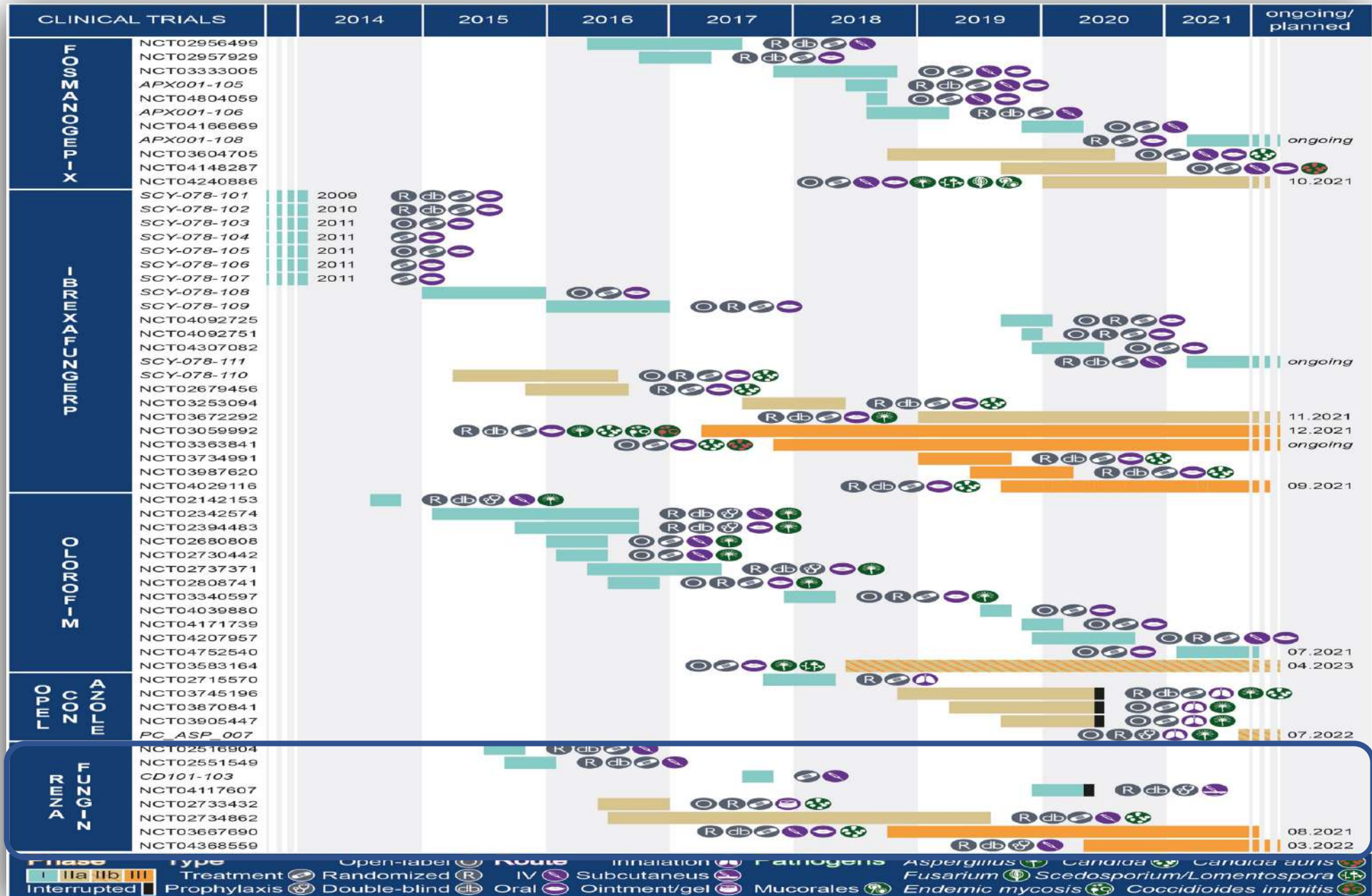
- Rezafungin (önceden SP3025 ve CD101; Cidara Therapeutics, San Diego, CA, ABD), geliştirilmiş **ikinci nesil ekinokandinlerin** ilk üyesi
- 22 Mart 2023'te, FDA, sınırlı hastalığı olan 18 yaşında veya daha büyük hastalarda **kandidemi ve invaziv kandidiyaz tedavisi** için Cidara'nın REZZAYO™ olarak onaylandı

Etki Mekanizması

- Ekinokandin antifungal ilaç sınıfında **(1→3)-β-D-glukan sentezini inhibe eden** yeni bir ajandır
- Anidulafunginin yapısal bir analogudur, ancak C5 ornitin pozisyonunda bir kolin parçası ile farklılaştırılır, bu da **artan stabilite ve çözünürlük** sağlar

Farmakokinetik/farmakodinamik

- Rezafunginin uzun yarı ömrü nedeniyle, ekinokandin sınıfındaki günlük doz gerektiren diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında **haftada bir doz avantajı vardır**
- Diğer ekinokandin ilaçlarına benzer şekilde rezafungin, konsantrasyona bağlı bir fungisidal aktivite paterni gösterir.
- Bu nedenle, daha yüksek plazma ilacı maruziyeti sağlayan önden yüklemeli bir dozlama rejimi, teorik olarak patojen öldürmeyi artırabilir ve ilaç direncine karşı bariyeri yükseltebilir













Aktivite Spektrumu

- Azole dirençli *Candida* türlerinin yanı sıra dirençli *Aspergillus* türlerine karşı diğer ekinokandinlerinkini yansıtan güçlü *in vitro* aktiviteye sahiptir
- Diğer ekinokandinlere benzer şekilde yaygın *Candida* türleri ile karşılaştırıldığında *C. parapsilosis*'e karşı daha yüksek MIC'lere sahip
- *C. albicans* ve *A. fumigatus* enfeksiyonunun bağışıklığı baskılanmış fare modellerinde , kontrollere göre rezafungin ile mantar dokusu yükünde azalma ve 10 günlük hayatta kalmada iyileşme gözlemlendi

Aktivite Spektrumu

- Rezafungin ayrıca bir fare modelinde amfoterisin B kontrol kolu ile karşılaştırıldığında *C. auris*'in mantar doku yükünün azalmasına yol açtı
- Ayrıca rezafungin, bir fare modelinde *Pneumocystis*'e karşı profilaksi olarak etkiliydi ve bağışıklığı baskılanmış konakçılarda *Pneumocystis* pnömonisinin önlenmesi için gelişme potansiyelini destekledi
- Diğer ekinokandinler gibi, rezafungin de MIC'leri $> 8 \mu\text{g/mL}$ olan *Aspergillus* olmayan küflere, *Cryptococcus*, *Trichosporon* ve *Rhodotorula* izolatlarına karşı etkisizdir


| Antifungal agents | Fosmanogepix | Ibrexafungerp | Olorofim | Opelconazole | Rezafungin |
|---|---|-----------------------|----------|--------------|------------|
| Pathogens | | | | | |
|  | <i>Aspergillus calidoustus</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus fumigatus</i> | | | | |
| | Azole-resistant <i>A. fumigatus</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus flavus</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus lentulus</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus nidulans</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus niger</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus terreus</i> | | | | |
| | <i>Aspergillus tubingensis</i> | | | | |
| |  | <i>Cunninghamella</i> | | | |
| <i>Lichtheimia</i> | | | | | |
| <i>Mucor</i> | | | | | |
| <i>Rhizopus</i> | | | | | |
|  | <i>Fusarium spp.</i> | | | | |
|  | <i>Alternaria alternata</i> | | | | |
| | <i>Cladosporium spp.</i> | | | | |
| | <i>Paecilomyces variotii</i> | | | | |
| | <i>Purpureocillium lilacinum</i> | | | | |
| | <i>Scopulariopsis spp.</i> | | | | |
| | <i>Rasamsonia spp.</i> | | | | |
| | <i>Scedosporium spp.</i> | | | | |
|  | <i>Lomentospora prolificans</i> | | | | |
| | | | | | |
|  | <i>Candida albicans</i> | | | | |
| | <i>Candida auris</i> | | | | |
| | <i>Candida dubliniensis</i> | | | | |
| | <i>Candida glabrata</i> | | | | |
| | <i>Candida krusei</i> | | | | |
| | <i>Candida lusitanae</i> | | | | |
| | <i>Candida parapsilosis</i> | | | | |
| | <i>Candida tropicalis</i> | | | | |
|  | <i>Cryptococcus gattii</i> | | | | |
| | <i>Cryptococcus neoformans</i> | | | | |
|  | <i>Trichosporon asahii</i> | | | | |
| | <i>Exophiala dermatitidis</i> | | | | |
| | <i>Malassezia furfur</i> | | | | |
|  | <i>Pneumocystis jirovecii</i> | | | | |
|  | <i>Blastomyces dermatitidis</i> | | | | |
| | <i>Coccidioides immitis</i> | | | | |
| | <i>Histoplasma capsulatum</i> | | | | |
| | <i>Fonsecaea pedrosoi</i> | | | | |
| | <i>Madurella mycetomatis</i> | | | | |
| | <i>Talaromyces marneffei</i> | | | | |
| | <i>Phialophora verrucosa</i> | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Antifungal agents | Fosmanogepix | Ibrexafungerp | Olorofim | Opelconazole | Rezafungin |

Legend

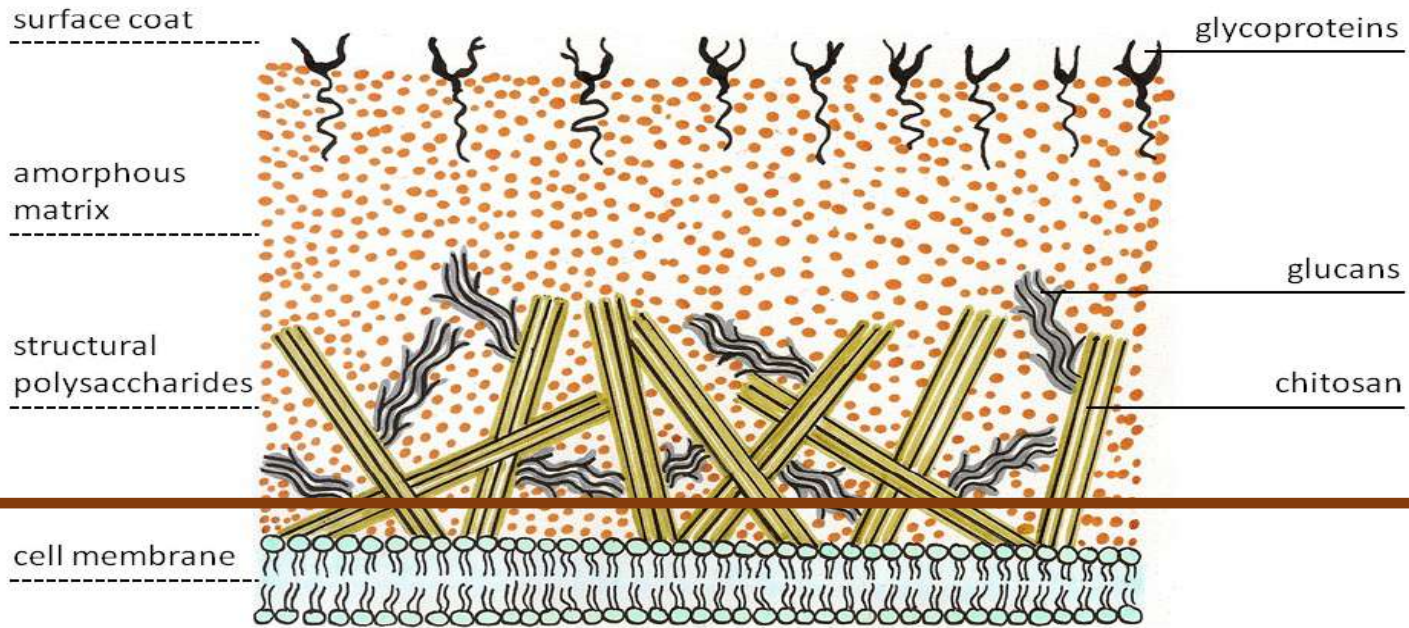
-  Potent activity !!!
-  Variable activity !?
-  No activity X
-  Unknown / currently investigated ?

Avantajları

- Uzamış yarı ömür ve çok iyi PK,
- **Uygulama kolaylığı (haftada 1 kez)**
- Diğer ekinokandinler ile benzer etkinlik
- Diğer ekinokandinlere göre **direnç geliştirme potansiyeli daha düşük**
- Terapötik indeksi geniş
- **Pneumocystis pnömonisinde etkili**
- Topikal uygulama

 The picture can't be displayed.

Hücre zarını hedefleyen ajanlar



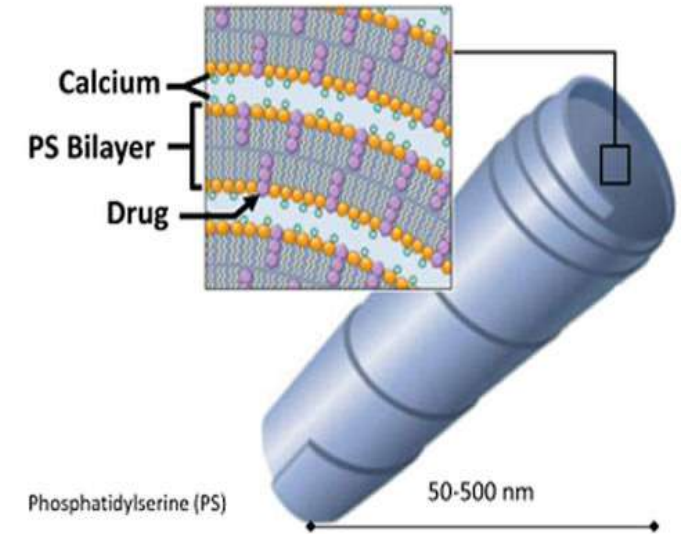
Kokleasyonlu Amfoterisin B (MAT2203)

- Bir polien antifungal ajan olan amfoterisin B ergosterole bağlanarak etki eder ve çok çeşitli maya ve küflere karşı **güçlü fungisidal** aktivite sağlar
- Bununla birlikte, AmB ve lipit formülasyonları, düşük çözünürlük, sulu ortamda kendi kendine toplanma eğilimi ve düşük geçirgenlik nedeniyle yalnızca intravenöz enjeksiyon yoluyla mevcuttur .
- Kokleasyonlu AmB (CAmB; Matinas BioPharma, Bedminster, NJ, ABD), azaltılmış toksisite ile **oral uygulamaya izin veren** yeni bir formülasyondur.

Kokleat nedir?

- Kokleat, spiral şeklinde yapılandırılmış, katı, lipit bir çift katman oluşturan çok katmanlı bir yapıdır
- Kokleatlar, fosfolipid-kalsiyum çökeltileri ile fosfatidilserinden oluşur.
- İlaç bu yapının içinde kapsülendir

Cochleate Formulations



Etki Mekanizması

- AmpB kokleat, gastrointestinal (GI) yol tarafından bozunmaya karşı stabildir.
- Oral uygulamayı takiben, kokleat GI kanaldan emilir, dolaşıma girer ve kokleatlardaki kalsiyum konsantrasyonları düştüğünde, spiral formasyonu açılır ve kapsüllenmiş ilacı hücreye salar.
- Kokleat formülasyonlarının sınırlamaları, 4 °C'den yüksek sıcaklıklarda stabilite kaybı, depolama sırasında çökme ve üretimin maliyetli olmasını içerir
- CAmB, invaziv kandidiyazis ve aspergilloz tedavisi, immünosüpresif tedavi gören hastalarda İFİ'lerin önlenmesi ve kriptokokoz tedavisi için FDA tarafından hızlı işleme konulma ve yetim ilaç tanımlarına sahiptir.

İn vitro ve in vivo etkinlik

- *Candida* spp ve *Aspergillus* spp.'ye karşı AmpB deoksikolat ile karşılaştırılabilir in vitro aktivite
- *CAmB*, invazif *C. albicans* enfeksiyonu ve invazif aspergillozun bağışıklığı baskılanmış fare modellerinde başarıyla uygulanmıştır .
- Her iki çalışmada da, oral *CAmB* ve intraperitoneal deoksikolat amfoterisin B, tedavi edilmemiş kontrol hayvanlarına kıyasla hayatta kalmada benzer iyileşme ve doku mantar yükünde azalma gösterdi
- Kriptokokal meningoensefalit fare modelinde *CAmB*, *CAmP*+flusitozin ve AmpB deoksikolat+flusitozin değerlendirildi ve benzer etkinlik ve güçlü aktivite gösterdi

Farmakokinetik/farmakodinamik

- Tek bir CAmB dozu, hayvan modellerinde kapsamlı doku dağılımı ve hedef dokulara penetrasyonu gösterir
- 200, 400 ve 800 mg'lık artan dozları değerlendiren sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir faz 1 çalışmada, CAmB 200 mg ve 400 mg'lık dozlarda iyi tolere edilmiştir
- En yaygın yan etkiler, 200 mg, 400 mg ve 800 mg gruplarındaki hastaların sırasıyla %6, %38 ve %56'sında meydana gelen gastrointestinal olaylardı.
- Ciddi yan etkiler veya renal toksisite gözlenmedi

Klinik Gelişim

- **Dirençli mukokutanöz kandidiyaz** için CAmb'nin tek kollu bir faz 2a çalışması devam etmektedir ([NCT02629419](#))

Ön sonuçlar; kayıtlı tüm hastaların klinik belirti ve semptomlarda \geq %50 iyileşme olan birincil son noktayı karşıladığını göstermektedir

- CAmb, böbrek veya karaciğer toksisitesi gözlenmeden 400 mg ve 800 mg'da iyi tolere edilmiştir.
- Ciddi yan etki görülmedi
- Uganda'da HIV ile infekte hastalarda **kriptokokal menenjit** tedavisi için CAmb'nin Faz 1 ve 2 çalışmaları devam etmektedir (EnACT; [NCT04031833](#)).
- CAmb, invaziv kandidiyazis ve aspergilloz tedavisi, immünosüpresif tedavi gören hastalarda IFI'lerin önlenmesi ve kriptokokoz tedavisi için FDA onaylı hızlı işleme konulma ve yetim ilaç tanımlarına sahiptir.

Otesekonazol (VT-1161), VT-1598, VT-1129

Vorikonazol gibi **ikinci nesil triazol antifungal ajanlar**, bir dizi maya ve küfe karşı oldukça etkilidir

Vorikonazol insan sitokrom P450 enzimlerinin hedef dışı inhibisyonu nedeniyle önemli ilaç-ilaç etkileşimleri ile ilişkili iken Otesekanozol ise mantarın CyP51 enzimine afinitesi vardır

Mevcut olan azollere kıyasla daha fazla seçicilik, daha az yan etki ve geliştirilmiş etkinlik hedefiyle tasarlanmıştır

Bu sınıf bileşiklerle daha az ilaç-ilaç etkileşimi ve aynı zamanda daha az doğrudan toksisite beklenebilir

Aktivite Spektrumu

- *Cryptococcus* spp.'ye karşı güçlü invitro aktiviteye ve *Candida* spp. *C. krusei* ve flukonazol ve ekinokandin dirençli *C. glabrata* , *C. Auris* dahil , küfler (*Aspergillus* spp. ve *Rhizopus* spp.) ve endemik dimorfik mantarları (*Histoplasma capsulatum* , *Blastomyces dermatitidis* , *Coccidioides posadasii* ve *C. immitis*) içeren en geniş spektruma sahiptir
- Şu anda tekrarlayan VVC'nin tedavisi için bir ajan olarak FDA tarafından onaylanmıştır.

Klinik Gelişim

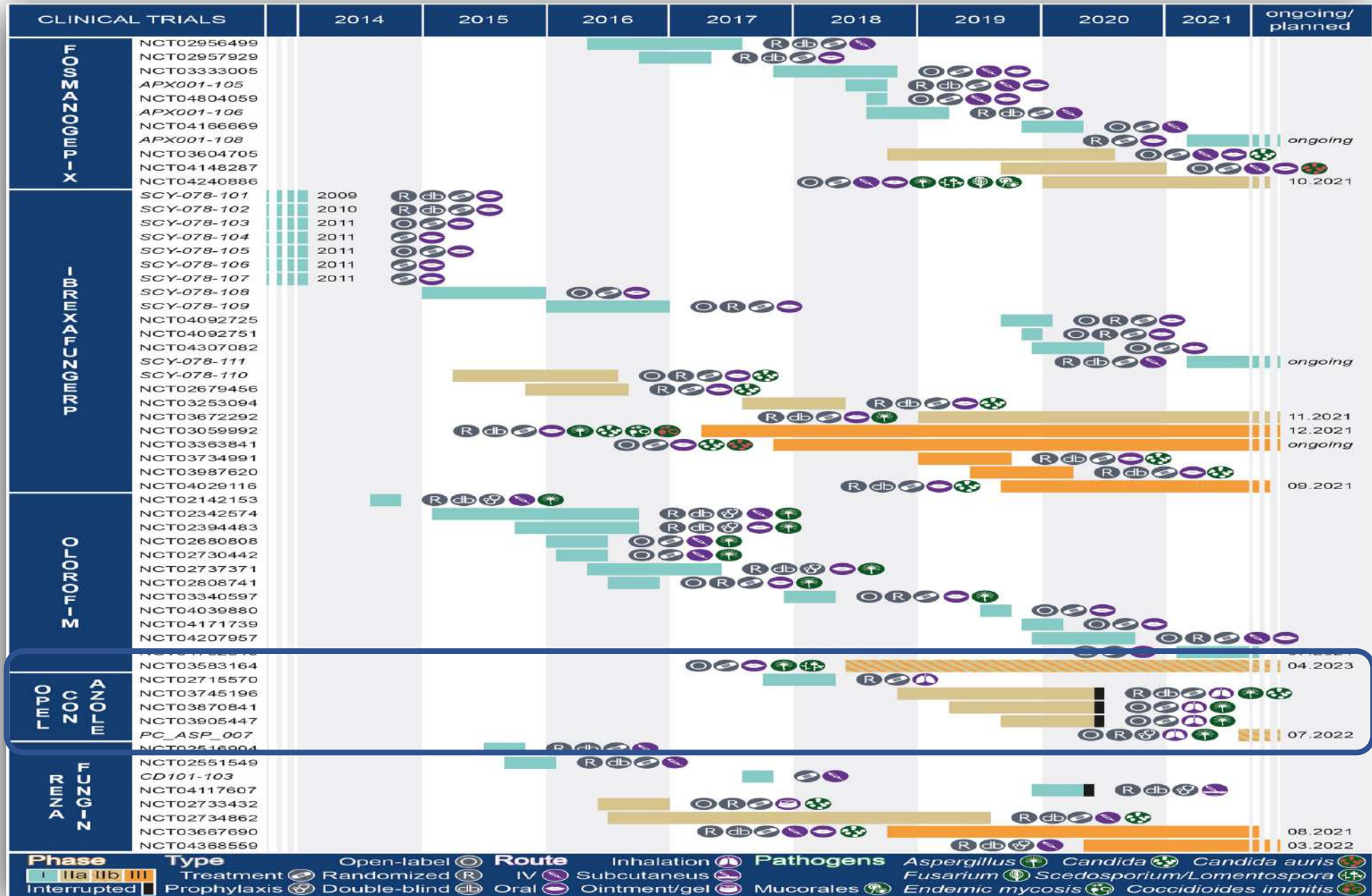
- Oteseconazole , bir faz 2 çalışmasında güvenlik ve etkinlik gösterdikten sonra tekrarlayan vajinal kandidiyaz tedavisi için faz 3 klinik deneyleri tamamlanmış ([NCT02267382](#) , [NCT03562156](#) , [NCT03561701](#)) ve bu endikasyon için FDA onayı almıştır
- Onikomikozu için yapılan bir faz 2 denemesi, plaseboya (%0) kıyasla otesekonazol (%32 ila %42) ile 48. haftada daha yüksek kür oranları gösterdi ([NCT02267356](#)) .
- Tamamlanan bu denemelerde, otesekonazol iyi tolere edildi ve hepatotoksisite veya QT uzamasına dair hiçbir kanıt görülmedi.

Opelkonazol

- Opelkonazol (PC945, Pulmocide Ltd., Londra, BK tarafından geliştirilmiştir), **geniş spektrumlu triazol**er sınıfından sınıfının birincisi, **inhale antifungal** bir ilaçtır.
- Yaygın olarak bulunan nebulizerler aracılığıyla inhalasyon için tasarlanmış ve optimize edilmiş yeni bir antifungal triazoldür

Etki mekanizması

- Lanosterol 14 α -demetilazı (CYP51A1) inhibe ederek, lanosterolün ergosterole dönüşümü inhibe edilir, bu da ergosterol sentezinde bir azalmaya ve dolayısıyla mantar zarı yapısının işlev bozukluğuna yol açarak daha fazla büyümeyi önler



Etki mekanizması

Sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında, antifungal ajanların akciğere aerosol olarak verilmesi, BAL'da daha yüksek konsantrasyonlarla sonuçlanır; bununla birlikte, başarılı aktivite için akciğer dokularında minimum sistemik absorpsiyonla ilaç düzeylerinin sürdürülmesi gerekir











Opelkonazol, invaziv mantar infeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi için inhale uygulama için özel olarak geliştirilmiş

Yapısı posakonazolünkine benzer fakat ondan farklıdır

Yapılar, asimetric karbon atomu üzerinde 2,4-diflorofenil ve 1H-1,2,4-triazol ikamelerine sahip olma bakımından benzerdir fakat yapısındaki hidrofobik kısım muhtemelen PC945'in sürekli intrapulmoner konsantrasyonlarına katkıda bulunur

Aktivite Spektrumu

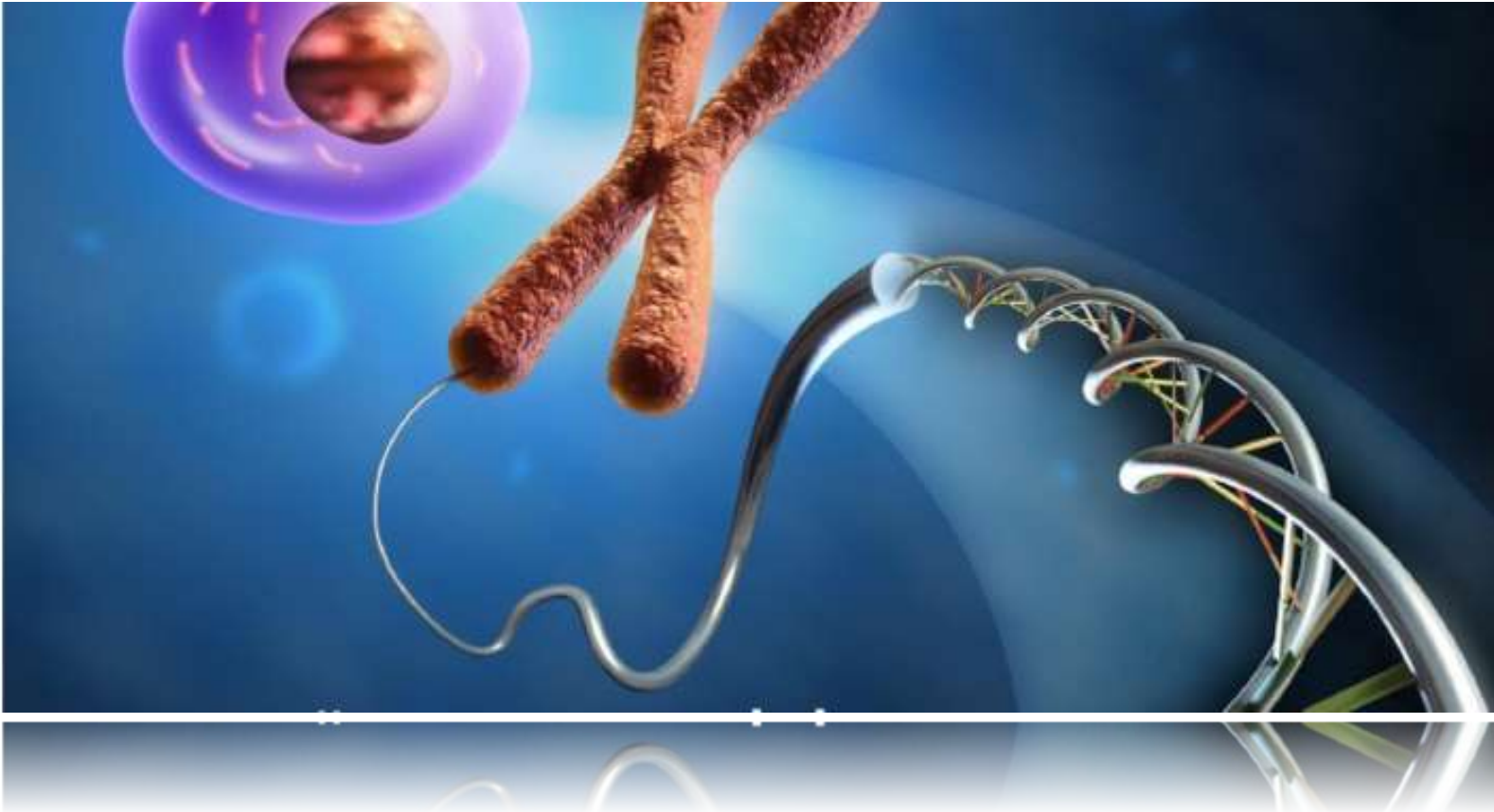
- *Aspergillus spp* ve *Candida spp.* prelinik çalıřmalarda in vitro ve in vivo gcl etki ve dikkate deęer özellik göstermiştir.
- *Aspergillus fumigatus'a* karşı antifungal etkiler, birden çok sınıftan sistemik antifungal maddelerle **kombinasyon halinde dozlandığında** geliştirilmiş etkinlik gösterilmiştir.
- Sağlıklı gönüllülerde ve astımlılarda nebülize PC945, sınırlı sistemik maruziyet ve görünüşte uzun bir akciğerde kalma süresi ile iyi tolere edilmiştir.
- İki akciğer nakli hastasında, PC945, birden çok antifungal maddeye (sistemik ± inhale) yanıt vermeyen invazif bir pulmoner *Aspergillus infeksiyonunu*, *sistemik yan etkiler veya saptanan ilaç-ilaç etkileşimleri olmaksızın tedavi etti.*

| Antifungal agents | Fosmanogepix | Ibrexafungerp | Olorofim | Opelconazole | Rezafungin |
|---|--------------|---------------|----------|--------------|------------|
| Pathogens | | | | | |
|  <i>Aspergillus calidoustus</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Azole-resistant A. fumigatus</i> | Green | Green | Green | Red | Green |
| <i>Aspergillus flavus</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Aspergillus lentulus</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Aspergillus niger</i> | Green | Green | Green | Red | Green |
| <i>Aspergillus terreus</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Aspergillus tubingensis</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
|  <i>Cunninghamella</i> | Orange | Red | Red | Green | Green |
| <i>Lichtheimia</i> | Orange | Red | Red | Green | Green |
| <i>Mucor</i> | Orange | Red | Red | Green | Green |
| <i>Rhizopus</i> | Orange | Red | Red | Green | Green |
|  <i>Fusarium spp.</i> | Green | Red | Orange | Green | Green |
|  <i>Alternaria alternata</i> | Orange | Green | Red | Green | Green |
| <i>Cladosporium spp.</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Paecilomyces variotii</i> | Orange | Green | Green | Green | Green |
| <i>Purpureocillium lilacinum</i> | Green | Red | Orange | Green | Green |
| <i>Scopulariopsis spp.</i> | Green | Red | Green | Green | Green |
| <i>Rasamsonia spp.</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
|  <i>Scedosporium spp.</i> | Green | Orange | Green | Green | Green |
| <i>Lomentospora prolificans</i> | Green | Orange | Green | Green | Green |
|  <i>Candida albicans</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida auris</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida dubliniensis</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida glabrata</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida krusei</i> | Red | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida lusitanae</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida parapsilosis</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Candida tropicalis</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
|  <i>Cryptococcus gattii</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Green | Green | Red | Green | Red |
|  <i>Trichosporon asahii</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Exophiala dermatitidis</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Malassezia furfur</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
|  <i>Pneumocystis jirovecii</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
|  <i>Blastomyces dermatitidis</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Coccidioides immitis</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Fonsecaea pedrosoi</i> | Green | Green | Red | Green | Green |
| <i>Madurella mycetomatis</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Talaromyces marneffei</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| <i>Phialophora verrucosa</i> | Green | Green | Green | Green | Green |
| Antifungal agents | Fosmanogepix | Ibrexafungerp | Olorofim | Opelconazole | Rezafungin |

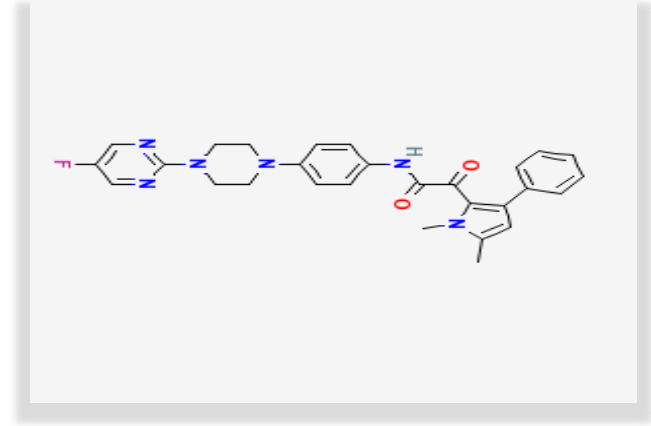
Legend

-  Potent activity
-  Variable activity
-  No activity
-  Unknow / currently investigated

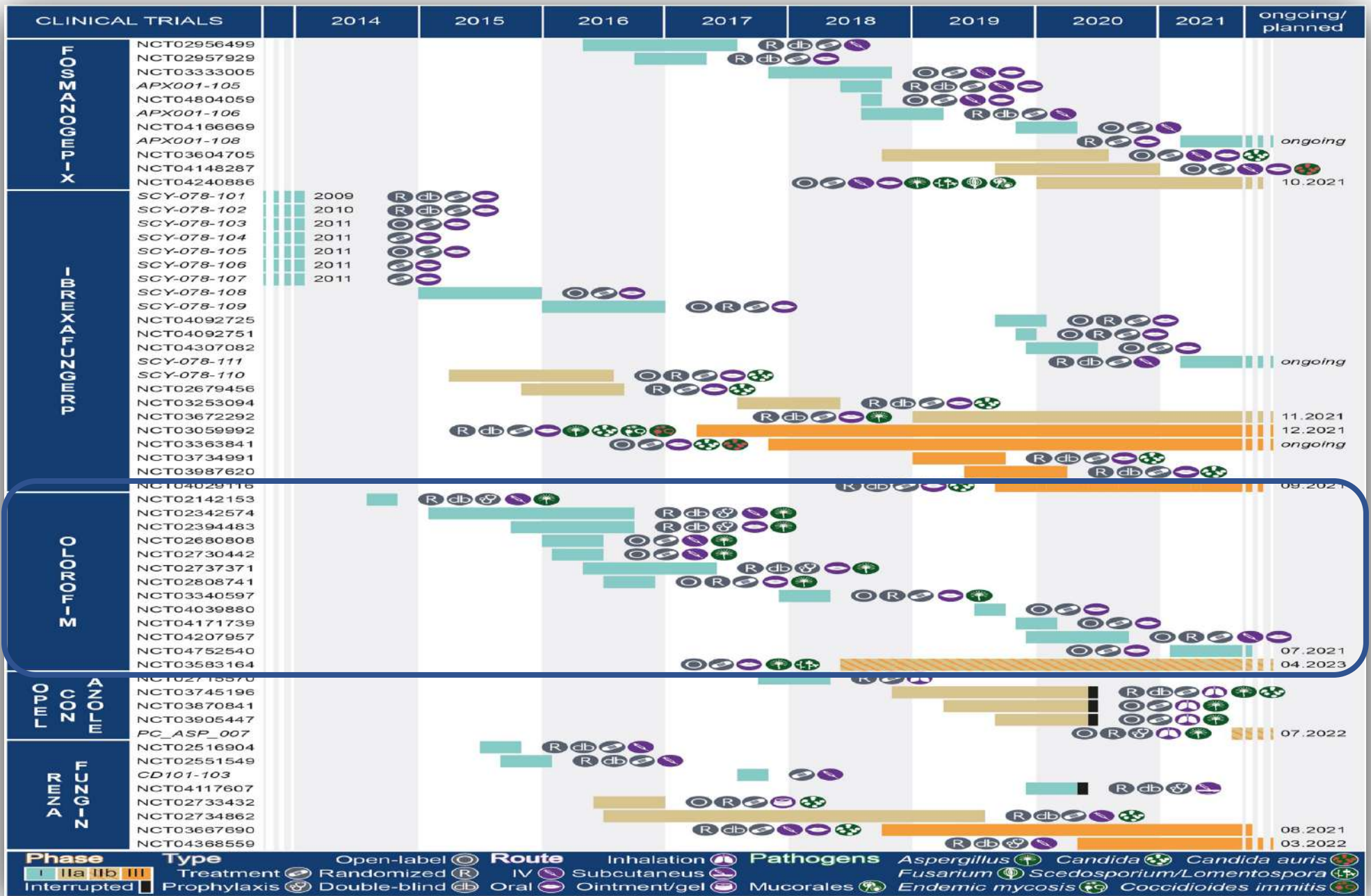
Nükleik asit metabolizmasını hedefleyen ajanlar



Olorofim



- *Etki mekanizması*
- Yeni mantar önleyici sınıf **orotomidlerin** bir üyesi olan Olorofim, pirimidin biyosentezinde rol oynayan mantar enzimi dihidroorotat dehidrojenazın bir inhibitörüdür.
- Pirimidin sentezinin kesintiye uğraması, nükleik asit üretimini bozar ve hifal uzantısının durmasına yol açar



Phase I IIa IIb III
Type Treatment (solid bar) Prophylaxis (hatched bar)
Route Inhalation (circle with 'I'), Subcutaneous (circle with 'S'), Oral (circle with 'O'), Ointment/gel (circle with 'G')
Pathogens Aspergillus (circle with 'A'), Candida (circle with 'C'), Candida auris (circle with 'CA'), Fusarium (circle with 'F'), Scedosporium/Lomentospora (circle with 'SL'), Endemic mycosis (circle with 'EM'), Mucorales (circle with 'M'), Coccidioides immitis (circle with 'CI')
Other Open-label (circle with 'O'), Randomized (circle with 'R'), Double-blind (circle with 'DB'), Interrupted (dashed bar)

Farmakokinetik/farmakodinamik

- Bileşimin kendisi zayıf suda çözünürlüğe sahiptir ve yüksek oranda proteine bağlıdır, ancak böbrek, karaciğer, akciğer ve beyin (düşük seviyelerde) dahil olmak üzere mükemmel doku dağılımına sahiptir.
- Olorofim, oral ve IV formülasyonlarda mevcuttur ve dozlamadan sonra zamana bağlı öldürme etkisi sergiler
- Olorofim başlangıçta *Aspergillus* izolatları üzerinde bir fungistatik etkiye sahiptir, ancak uzun süreli maruz kalmada fungusid
- Olorofim, CYP3A4 dahil olmak üzere birçok CYP450 enzimi tarafından metabolize edilir ve bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicilerine duyarlıdır

Güvenlik

- Olorofim, sağlıklı gönüllülerde 10 gün boyunca dozlanan günde bir kez oral olorofim ile yapılan bir faz I çalışmasında iyi tolere edilmiştir
- İki katılımcı mide bulantısı ve ishal ve biri baş dönmesi yaşamış olsa da, hiçbir ciddi AE bildirilmemiştir

Aktivite Spektrumu

- *Olorofim*, mevcut antifungal ajanlar arasında, *Candida* türlerine karşı etkinliği olmaması bakımından benzersizdir
- Aksine, *in vitro* olarak azole dirençli *Aspergillus* spp., bazı diğer oldukça dirençli hiyalin küfler ve *Coccidioides* spp.'ye karşı güçlü aktiviteye sahiptir.
- *Scedosporium* ve *Lomentospora* sıklıkla mevcut tüm tedavi seçeneklerine dirençlidir, ancak olorofim, triazololler ve amfoterisin ile karşılaştırıldığında çok daha düşük MİK'lerle güçlü aktivite gösterir
- Dimorfik mayalara ve *Mucorales*'e karşı *in vitro* aktiviteden yoksundur



Teşekkürler