

Candida Vajinitinin Tedavisinde Otesekonazol (VT-1161): Güncel Durum

Oteseconazole in the Treatment of Candida Vaginitis: Current Status

Ayşe Sultan Karakoyun*[✉], Mete Sucu**[✉], Macit İlkit*[✉]

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Atıf/Cite as: Karakoyun AS, Sucu M, İlkit M. *Candida* vajinitinin tedavisinde otesekonazol (VT-1161): Güncel durum. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(2):89-94.

Öz

Mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmakta olan antifungallerin ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve yan etki (hepatotoksikite ve kardiyotoksikite gibi) risklerinin fazla olması nedeniyle yeni antifungal ilaç arayışı süregelmektedir. Azol grubu antifungaller invazif ve mukoza enfeksiyonlarının tedavisinde en sık tercih edilen ilaç sınıflarındandır. Bu grup ilaçlar mantar hücre zarının yapısında yer alan ergosterol sentezinden sorumlu lanosterol 14 α -demetilaz enzimini hedef alır. Ancak, insan sitokromları ile de etkileşime girdiklerinden kullanımları sınırlıdır. Otesekonazol (VT-1161), tetrazol sınıfı yeni kuşak bir antifungal ilaçtır. Mantara ilişkin sitokrom P450 51 (CYP51)'e seçici olarak bağlanarak etki etmesi sonucunda daha az ilaç-ilaç etkileşimine ve daha az yan etkiye neden olur. VT-1161'in flukonazole dirençli *Candida albicans* ve *Candida krusei*, ekinokandinlere dirençli *Candida glabrata*, dermatofit, *Cryptococcus*, *Rhizopus* ve *Coccidioides* türlerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. *Candida* vajiniti (CV) tüm dünyada prevalansı giderek artan önemli bir sorundur. VT-1161 yüksek oral biyoyararlanım, uzun plazma yarı ömrü (> 48 saat) ve vajina mukozasına geçişinin iyi olması ile özellenir. Bu derlemede, otesekonazolün etki alanı ile in vivo ve in vitro veriler güncel bilgiler eşliğinde sunulmuştur. Akut ve rekürren CV'nin sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, VT-1161 güvenli ve etkili bir seçenek olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Antifungal direnç, tetrazol, vulvovajina kandidozu

ABSTRACT

Antifungal drugs used for the treatment of fungal infections have a high risk of drug-drug interactions and side effects (such as hepatotoxicity and cardiotoxicity). Therefore, the search for novel antifungal drugs continues. Azole antifungals are among the most preferred drug classes in the treatment of invasive and mucosal fungal infections. This group of drugs targets lanosterol 14 α -demethylase, which is responsible for the synthesis of ergosterol in the structure of the fungal cell membrane. However, their use is limited, as they also interact with human cytochrome enzymes. Oteseconazole (VT-1161) is a new-generation antifungal drug class of tetrazole. It causes fewer drug-drug interactions and side effects, as it acts by selectively binding to the fungal cytochrome P450 51 (CYP51). Studies have also shown that VT-1161 is effective against fluconazole-resistant *Candida albicans* and *Candida krusei*, echinocandin-resistant *Candida glabrata*, dermatophytes, *Cryptococcus*, *Rhizopus*, and *Coccidioides* species. *Candida* vaginitis (CV) is an important problem with an increasing prevalence globally. VT-1161 is characterized by high oral bioavailability, a long plasma half-life (> 48 hours), and effective penetration into the vaginal mucosa. This review presents up-to-date information on the spectrum activity of oteseconazole and in vivo and in vitro data. Considering the limited treatment options for acute and recurrent CV, VT-1161 seems to be a safe and effective option.

Keywords: Antifungal resistance, tetrazole, vulvovaginal candidosis

Alındığı tarih / Received:
14.12.2021 / 14.December.2021

Kabul tarihi / Accepted:
28.01.2022 / 18.January.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

A. S. Karakoyun 0000-0002-2717-6343
M. Sucu 0000-0002-6889-7147
M. İlkit 0000-0002-1174-4182

✉ macitilkit@gmail.com

GİRİŞ

“Azol antifungal” sınıfı ilaçların moleküler hedefi lanosterol 14 α -demetilazdır ve bu sınıfta yer alan ilaçlar mukoza kandidozları başta olmak üzere birçok mantar enfeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılırlar^(1,2). Bu ilaçların hedeflerinde olmayan insan sitokrom P450 enzim sisteminin inhibisyonu ile kardiyotoksisite, hepatotoksisite veya görme bozuklukları gibi yan etkiler oluşur⁽¹⁾. Yine azol grubu ilaçlar, insan sitokromlarını inhibe ederek (CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 gibi) ilaç-ilaç etkileşimine neden olurlar. Bu nedenle azol grubu antifungallerin ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir ve plazma düzeylerinin izlemi gereklidir⁽³⁾. CYP19 gibi endokrin biyosentetik enzimlerin inhibisyonu ise gebelik sırasında flukonazol [Australian-Therapeutic Goods Administration (Au-TGA) Kategori D, 150 mg/gün dozunda FDA Kategori C]⁽⁴⁾, itrakonazol (Au-TGA Kategori B3)⁽⁵⁾ veya vorikonazolün (Au-TGA Kategori B3)⁽⁶⁾ kullanımına ilişkin sınırlamalar getirir⁽⁷⁾. Gebelik sırasında, özellikle ilk trimesterde, artan düşük riski ve henüz net olmayan doğumsal defekt ilişkisi nedeniyle “oral azol” tedavisinden kaçınılması önerilmektedir⁽⁸⁾. İtrakonazol kullanımı ile hepatotoksisite gelişiminin mekanizması çok iyi anlaşılmasa da bu durumun karaciğer sitokromları ile etkileşim sonucunda ortaya çıkabileceği düşünülmüştür⁽⁹⁾.

Otesekonazol (VT-1161), ağız yolu ile kullanılan tetrazol sınıfı yeni kuşak bir antifungal ilaçtır. Mantar hücresinde hedefi lanosterol 14 α -demetilaz enzimidir ve sitokrom P450 51 (CYP51)'e seçici bağlanarak inhibe eder. Lanosterol demetilaz, mantar üremesi için gerekli olup, ergosterol sentezinin erken basamaklarını katalize eden bir steroldür. CYP51, mantar hücre zarının oluşumunu ve bütünlüğünü sağlar. CYP51'in özgün inhibisyonu ise mantarda toksik sterollerin birikimine neden olur^(1,2). Yukarıda anılan nedenlerle hedefte olmayan insan sitokromlarını etkilemeksizin mantara ilişkin CYP51'in özgün inhibisyonu mantar tedavisinde önemli bir adım olacaktır. Mevcut azol ilaçların düşük terapötik indeksi göz önüne alındığında yüksek terapötik indeksi olan ve tedaviye dirençli mantarları toksik düzeylerin altında plazma konsantrasyonları ile yenebilen ilaç yeni bir umut olacaktır⁽¹⁰⁾. VT-1161, memeli CYP enzimlerini daha az inhibe ederek daha

az ilaç-ilaç etkileşimine ve daha az yan etkiye neden olur⁽¹⁾.

Mevcut antifungal ilaçlara çoklu veya tam direncin görülmesi yeni antifungal ilaçların geliştirilmesinde önemli bir gereksinim ve basamak olmuştur. Çoklu ilaca dirençli veya tam dirençli *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi amacı ile geliştirilen yeni kuşak antifungal ilaçlar arasında ibreksafungerp (SCY-078) ve otesekonazol (VT-1161) sayılabilir⁽²⁾. İbreksafungerp'in klinik ve mikolojik özellikleri bir başka eserde ayrıntılı olarak irdelenmiş olup, *Candida* vajiniti (CV)'nin tedavisinde kullanımı 1 Haziran 2021'de FDA tarafından onaylanmıştır⁽¹¹⁾. Bu derlemede, yeni bir antifungal ilaç olan otesekonazolün etki alanı yanında *in vivo* ve *in vitro* veriler güncel bilgiler eşliğinde meslektaşlarımızın bilgisine sunulmuştur.

Antifungal etki ve hedef mantarlar

VT-1161'in invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisindeki yeri henüz erken faz klinik çalışmaları aşamasında iken, rekürren CV ve onikomikoz tedavisinde Faz II ve Faz III çalışmaları başlamış ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir⁽¹²⁻¹⁴⁾. Çeşitli çalışmalar, VT-1161'in *Candida*⁽¹⁾ ve dermatofit (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*)⁽¹⁵⁾ türleri yanında *Cryptococcus*⁽¹⁶⁾, *Rhizopus*⁽¹⁷⁾ ve *Coccidioides*⁽¹⁸⁾ türlerine etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, triazol ve tetrazol ilaçlar arasında olası çapraz direncin var olabileceği ve mekanizmasının; (i) hedef enzimin modifikasyonu, (ii) aşırı salınımı veya (iii) PDR-1 aracılı ilaç pompa taşıyıcıları ile oluşabileceğine ilişkin erken dönem kanıtlara rastlandığı bildirilmiştir^(19,20).

VT-1161'in flukonazole dirençli *Candida albicans* ve *Candida krusei* (MIC ≤ 0.15 $\mu\text{g/ml}$) ile ekinokandinlere dirençli *Candida glabrata* izolatlarına *in vitro* potent etki gösterdiği kaydedilmiştir^(19,20). Ayrıca, farede oluşturulan flukonazole dirençli *C. albicans* vajiniti modelinde VT-1161'in *in vivo* etkisi gösterilmiştir⁽²¹⁾. Oysa *C. krusei*'nin flukonazole intrinsik dirençli olduğu, *C. glabrata*'nın dirençli izolatlarının ise her geçen gün artış gösterdiği bilinmektedir⁽²²⁾. Önemli bir diğer nokta da CV olgularının %80–90'ında *C.*

albicans etken iken, özellikle son 20 yılda *albicans*-dışı *Candida* türlerinde (örneğin, *C. glabrata* ve *C. krusei*) dikkat çekici artış olmaktadır⁽²³⁾. Bu durum, tedavide yaşanan önemli zorlukların nedenleri arasında sayılabilir.

Candida vajinitinin tedavisi

Rekürren CV (RCV) toplumun tüm katmanlarını etkileyen ve prevalansı tüm dünyada giderek artan önemli bir sorundur. Tedavisi güçtür ve mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. Akut CV tipik olarak tek doz (150 mg flukonazol) ve kısa süreli tedavi seçenekleri ile topikal ve oral azol antifungaller ile tedavi edilirken, RCV'nde uzun süreli bir tedaviye gereksinim duyulmaktadır^(24,25). RCV'nin tedavisinde ilk seçenek oral azol antifungaller olup, tek başına topikal azollerin yeri yoktur⁽²⁵⁾. Tedavide ilk olarak 1986'da ketokonazol başarı ile uygulanmış, ancak hepatotoksisite sorunu nedeni ile terk edilmiştir⁽²⁶⁾.

Sobel⁽²⁷⁾, 2004'te RCV'nde flukonazolün başarı ile uygulandığını bildirmiş ve günümüze dek flukonazol hem akut hem RCV'nin tedavisinde ilk seçenek olarak yer almıştır^(24,27). RCV ataklarının tedavisinde flukonazol kullanımı etkilidir, ancak flukonazol idame tedavisini takip eden altı ay içinde, kadınların yaklaşık %50'sinde yineleyen CV atakları görülmüştür^(27,28). Bu nedenle RCV'nin tedavi planında akut yakınmalara yönelik 7–14 günlük topikal tedavi veya her 72 saatte bir 150 mg oral flukonazolün üç doz kullanımına ek olarak 6 ay boyunca haftada bir 150 mg flukonazol idame tedavisi önerilmektedir^(25,27). RCV atakları çoğu kez 1–2 yıl boyunca devam eder, hatta bazı kadınlar 4–5 yıl bazen 10 yıl süresince CV atakları yaşamaktadır⁽²⁴⁾. Her ne kadar flukonazol kullanımı klinik rekürrensi azaltsa da anlaşıldığı üzere uzun süreli iyileşmeye erişim güçtür. Flukonazole bağlı karaciğer toksisitesi ve ilaç-ilaç etkileşimi bu ilacın güvenliğini sorgulayan unsurlardır. Ayrıca, RCV'nin başarı ile tedavi edilebilmesi için enfeksiyon bölgesinde ilacın yeterli konsantrasyona ulaşması gerekmektedir. Ağız yolu ile kullanılan flukonazolün yarı ömrü görece kısa olduğundan ilaç bırakıldıktan sonra uzun süreli koruma sağlamayacaktır. Bu nedenle, RCV tedavisinde güvenli ve etkili ilaca yönelik arayışlar ısrarla sürmektedir^(27,28).

Ayrıca, giderek artan flukonazol direnci de bir başka sorundur⁽²⁷⁻²⁹⁾. Azol direncine daha çok *albicans*-dışı *Candida* türlerinde rastlanmaktadır. Bu türlerin etken olduğu vajinitlerin en çok %50'sinde topikal veya oral azol tedavisine yanıt alınabilmektedir⁽³⁰⁾. Ancak, flukonazole dirençli *C. albicans* izolatlarında giderek artış görülmesi endişe vericidir^(31,32). Collins ve ark.⁽²⁸⁾ *C. albicans*'ın etken olduğu RCV'nde flukonazol süpresyon tedavisinin CV semptomlarını önlemede hayli etkili olduğunu, ancak ender olarak tedavi ettiğini ve idame tedavisinden sonra sıklıkla CV ataklarının oluştuğunu bildirmişlerdir. Uzun süreli flukonazol idame tedavisinden sonra *C. albicans* izolatlarında direnç oluşması da bir başka önemli komplikasyondur⁽²⁸⁾.

Gebelik dönemi Candida vajiniti

Candida vajinitinin üreme çağındaki kadınlarda özellikle de gebelik döneminde insidansı yüksektir ve gebelik tedavi seçenekleri için sınırlamalar oluşturur^(23,33). Gebelik döneminde CV'nde tedavide ilk seçenek topikal antifungallerdir. Hemen daima klotrimazol (500 mg tek doz) veya mikonazolün (1.200 mg tek doz veya 200 mg/gün–7 gün süre ile) vajina yolu ile uygulanması önerilir^(25,33,34). Bir imidazol türevinin bir başka imidazol ilaca üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ayrıca, 14 gün süre ile topikal nistatin önerilebilir, ancak bu ilaç henüz ülkemizde yoktur⁽³³⁾.

Gebelik dönemi RCV'nde uzun süreli flukonazol tedavisini irdeleyen bir araştırma henüz yoktur. Hemen daima, semptomatik RCV atağının 7 günlük topikal imidazol uygulaması ile azaltılması tercih edilmektedir⁽³³⁾. Ancak, gebelik döneminde oral flukonazol kullanımı da az değildir⁽⁸⁾. Gebelerde yüksek doz (400–800 mg/gün) oral flukonazol tedavisinin doğumsal defektlere yol açabileceği gösterilmiştir⁽³⁵⁾. Gebeliğin 1. trimesterinde oral flukonazol kullanımı, kafa kemikleri, yüz, kalp ve kemiklerde çeşitli anormalliklere neden olabileceği bilindiğinden önerilmez^(8,33). Mølgaard-Nielsen ve ark.⁽³⁶⁾ ise 1. trimesterdan sonra tek doz oral 150 mg/gün flukonazol tedavisi ile artmış doğumsal defekt riskini istatistiksel olarak ilişkilendirmemiş olsa da çalışmanın az sayıda gebede yapılması ilacın kullanımına sınırlama getirmektedir.

Candida vajiniti ve VT-1161

VT-1161'in oral biyoyararlanımı yüksek olup, plazma yarı ömrü uzundur (>48 saat) ve vajina mukozasına geçişi kusursuzdur. Garvey ve ark.⁽²¹⁾ VT-1161'in azole dirençli *albicans*-dışı *Candida* vajiniti izolatlarına *in vitro* etkinliğinin yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen *in vitro* veriler daha sonra bildirilen iki ayrı klinik CV araştırması ile de uyumlu bulunmuştur^(12,13). Brand ve ark.⁽¹³⁾ RCV'nin tedavisine ilişkin Faz IIb çalışmasında VT-1161'in ümit verici ve güvenli olduğunu, 48 haftalık izlemde rekürrens oranının %0 olduğunu bildirmişlerdir. Yine Brand ve ark.⁽¹²⁾ akut CV'nde VT-1161'in etkinliğini irdeledikleri bir Faz II araştırmasında, ilacı 300 mg/gün, 600 mg/gün ve günde iki kez 600 mg olmak üzere farklı dozlarda üç gün süre ile uygulamış ve tek doz 150 mg flukonazol ile sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, iyileşme oranlarını, sırası ile, %75, %85.7, %78.6 ve %62.5 bildirmişlerdir⁽¹²⁾.

SONUÇ

Antifungal ilaç geliştirilmesinin pahalı ve uzun bir süreç olduğu bilinmektedir. Umut verici olduğu düşünülen birçok antifungal ilaç; bütçe veya klinik araştırma yetersizliği nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Son 20 yılda yeni bir antifungal geliştirilmemesine karşılık, otesekonazol ve benzeri ilaçlar mantar hastalıklarının tedavisinde yeni bir seçenek olarak gösterilmektedir. İlacın keşfi ile birlikte klinik kullanıma sunulması arasında 10–15 yıllık bir zaman dilimi olduğu düşünülürse, antifungal tedavide başarı oranları için henüz yeterli kanıt yoktur ve daha çok veriye gereksinim duyulmaktadır. Bununla birlikte, otesekonazola ilişkin *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, diğer azol antifungal ilaçlara kıyasla özellikle *Candida* türlerine daha güçlü etkisini ve mantara ilişkin CYP51'i seçici inhibe ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, daha az ilaç-ilaç etkileşimi ve hepatotoksisiteye neden olduğu vurgulanmıştır. Kısaca gerek akut gerekse rekürren CV'nin tedavisinde VT-1161'in güçlü bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. VT-1161 ve flukonazolün mikolojik ve farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	VT-1161	Flukonazol
Antifungal grup	Tetrazol grubu	Triazol grubu
Etki mekanizması	Lanosterol 14 α -demetilaz inhibitörü	Lanosterol 14 α -demetilaz inhibitörü
Plazma yarı ömrü	> 48 saat	~30 saat
Etki		
<i>Candida albicans</i>	Evet	Evet (kazanılmış direnç)
<i>albicans</i> -dışı <i>Candida</i>	Evet	Kısmen (intrinsik direnç)
Azol dirençli <i>Candida</i>	Evet	Hayır
Dermatofit	Evet	Evet
<i>Coccidioides spp.</i>	Evet	Evet
<i>Cryptococcus spp.</i>	Evet	Evet
<i>Rhizopus spp.</i>	Evet	Hayır
Yan etki		
ilaç-ilaç etkileşimi	Hayır (CYP51)	Evet (CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP19)
Hepatotoksite	Hayır	Evet
Kardiyotoksite	Hayır	Evet

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Warrillow AG, Hull CM, Parker JE, et al. The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of *Candida albicans* CYP51 but fails to bind the human enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7121-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.03707-14>
2. Seiler GT, Ostrosky-Zeichner L. Investigational agents for the treatment of resistant yeasts and molds. *Curr Fungal Infect Rep.* 2021;15(3):104-15. <https://doi.org/10.1007/s12281-021-00419-5>
3. Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-Sequier G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(12):779-92. <https://doi.org/10.2165/0003088-200847120-00003>
4. Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: A Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):172-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn157>
5. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):617-20. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105962>
6. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics.* 2011;12(6):861-72. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.18>
7. Kragie L, Turner SD, Patten CJ, Crespi CL, Stresser DM. Assessing pregnancy risks of azole antifungals using a high throughput aromatase inhibition assay. *Endocr Res.* 2002;28(3):129-40. <https://doi.org/10.1081/erc-120015045>
8. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ.* 2019;191(7):E179-87. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180963>
9. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2409-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01657-09>
10. Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta.* 2013;424:119-22. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.025>
11. Karakoyun AS, İlkit M. *Candida* vajiniti tedavisinde umut: İbreksafungerp. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(4):326-33. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.71602>
12. Brand SR, Sobel JD, Nyirjesy P, Ghannoum MA, Schotzinger RJ, Degenhardt TP. A randomized phase 2 study of VT-1161 for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1518-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1204>
13. Brand SR, Degenhardt TP, Person K, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):624.e1-624.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.001>
14. Elewski B, Brand S, Degenhardt T, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of VT-1161 oral tablets in the treatment of patients with distal and lateral subungual onychomycosis of the toenail. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):270-80. <https://doi.org/10.1111/bjd.19224>
15. Garvey EP, Hoekstra WJ, Moore WR, Schotzinger RJ, Long L, Ghannoum MA. VT-1161 dosed once daily or once weekly exhibits potent efficacy in treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1992-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.04902-14>
16. Wang L, Zhang M, Guo J, et al. In vitro activities of the tetrazole VT-1161 compared with itraconazole and fluconazole against *Cryptococcus* and non-*albicans Candida* species. *Mycologia.* 2021;113(5):918-25. <https://doi.org/10.1080/00275514.2021.1913949>
17. Gebremariam T, Wiederhold NP, Fothergill AW, et al. VT-1161 protects immunosuppressed mice from *Rhizopus arrhizus* var. *arrhizus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7815-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01437-15>

18. Wiederhold NP, Shubitz LF, Najvar LK, et al. The novel fungal Cyp51 inhibitor VT-1598 is efficacious in experimental models of central nervous system coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e02258-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02258-17>
19. Schell WA, Jones AM, Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, Alexander BD. Fungal CYP51 inhibitors VT-1161 and VT-1129 exhibit strong in vitro activity against *Candida glabrata* and *C. krusei* isolates clinically resistant to azole and echinocandin antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e01817-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01817-16>
20. Nishimoto AT, Wiederhold NP, Flowers SA, et al. In vitro activities of the novel investigational tetrazoles VT-1161 and VT-1598 compared to the triazole antifungals against azole-resistant strains and clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00341-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00341-19>
21. Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, Sobel JD, Lilly EA, Fidel PL Jr. Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5567-73. <https://doi.org/10.1128/AAC.00185-15>
22. Arastehfar A, Gabaldón T, Garcia-Rubio R, et al. Drug-resistant fungi: An emerging challenge threatening our limited antifungal armamentarium. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(12):877. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120877>
23. Chaabawi AAM, Sucu M, Karakoyun AS, Ünal N, Kara E, İlkit M. Gebelerde *Candida* vajinitinin epidemiyolojisi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2022;52(2):109-18. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.82621>
24. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
26. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med*. 1986;315(23):1455-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198612043152305>
27. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):876-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033114>
28. Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(1):48-52. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000496>
29. Sobel JD, Nyirjesy P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Future Microbiol*. 2021;16:453-61. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0173>
30. Mintz JD, Martens MG. Prevalence of non-albicans *Candida* infections in women with recurrent vulvovaginal symptomatology. *Adv Infect Dis*. 2013;3(4):238-42. <https://doi.org/10.4236/aid.2013.34035>
31. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407-14. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31827307b2>
32. Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(9):971-7. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1476490>
33. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):462. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0462-0>
34. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. PMID: 26042815.
35. Lopez-Rangel E, van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):919-23. <https://doi.org/10.1002/bdra.20189>
36. Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Oral fluconazole during pregnancy and risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2061-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1312226>