



# Nowe antybiotyki w badaniach klinicznych – perspektywy rozwoju leczenia przeciwbakteryjnego

New antibiotics in clinical trials – prospects for antibacterial treatment development

Daria Soszyńska-Morsy<sup>1,B–D</sup>, Adriana Wawer<sup>2,A,D–F</sup>✉

<sup>1</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,

D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Soszyńska-Morsy D, Wawer A. Nowe antybiotyki w badaniach klinicznych – perspektywy rozwoju leczenia przeciwbakteryjnego. Med Og Nauk Zdr. 2023; 29(2): 73–78. doi: 10.26444/monz/167425

## ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Odkrycie antybiotyków to jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej medycyny. Niestety wykształcanie nowych mechanizmów oporności oraz stosunkowo łatwe przekazywanie genów oporności pomiędzy komórkami bakteryjnymi stanowi obecnie ogromne zagrożenie i sprawia, że wiele antybiotyków okazuje się nieskutecznymi. Istnieje potrzeba poszukiwania nowych związków chemicznych o aktywności przeciwbakteryjnej, szczególnie wobec patogenów o tzw. krytycznym priorytecie (bakterie wielolekooporne – *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* odporne na karbapenemy oraz *Enterobacteriaceae* produkujące  $\beta$ -laktamazy i odporne na karbapenemy oraz cefalosporyny III generacji). Niniejsza praca ma na celu przegląd aktualnie prowadzonych badań klinicznych nad nowymi związkami o działaniu przeciwbakteryjnym.

**Metody przeglądu.** Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono z wykorzystaniem baz danych PubMed, Google Scholar, Medline oraz bazy ClinicalTrials.gov, zbierającej dane dotyczące badań klinicznych.

**Opis stanu wiedzy.** Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia 46 antybiotyków znajduje się obecnie na różnych etapach badań klinicznych, z czego 28 jest potencjalnie aktywnych wobec patogenów z listy priorytetowej. Natomiast tylko 17 spośród antybiotyków, nad którymi trwają prace badawcze, spełnia przynajmniej jedno kryterium innowacyjności.

**Podsumowanie.** Antybiotykooporność bakterii stanowi wyzwanie, z którym współczesna medycyna musi się zmierzyć; coraz częściej mówi się, że zbliżamy się do początku ery postantybiotykowej. Według Światowej Organizacji Zdrowia niedawno zatwierdzone antybiotyki oraz te, znajdujące się aktualnie w badaniach klinicznych nie są wystarczające w walce z rozprzestrzeniającą się wśród bakterii lekoopornością.

## ■ Słowa kluczowe

antybiotyk, antybiotykooporność, bakterie wielolekooporne

## ■ Abstract

**Introduction and Objective.** The discovery of new compounds with antibacterial properties is one of the most important achievements of modern medicine. Unfortunately, the development of new resistance mechanisms and the relatively easy transfer of resistance genes between bacterial cells is now a huge threat and makes many antibiotics ineffective. There is a need to search for new chemical compounds with antibacterial activity, especially against pathogens with critical priority (multidrug-resistant bacteria – *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbapenems and *Enterobacteriaceae* producing  $\beta$ -lactamases and resistant to carbapenems and third generation cephalosporins). The aim of this article is to review current clinical trials on new antibacterial compounds.

**Review methods.** A literature review was conducted using the PubMed, Google Scholar, Medline databases and the clinicaltrials.gov database, which collects data on clinical trials.

**Brief description of the state of knowledge.** According to a report published by the World Health Organization (WHO), 46 antibiotics are in various stages of clinical trials, of which 28 are potentially active against pathogens on the priority list. However, only 17 of these antibiotics fulfil at least one innovation criteria.

**Summary.** The growing prevalence of multidrug-resistant bacteria is now an urgent public health issue. Antibiotic resistance of bacteria is a challenge that modern medicine has to face, it is increasingly said that we are approaching the beginning of the post-antibiotic era. According to the World Health Organization, recently approved antibiotics and those currently in clinical trials are not sufficient to spread drug resistance.

## ■ Key words

antibiotic, antibiotic resistance, multidrug-resistant bacteria

✉ Adres do korespondencji: Adriana Wawer, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska  
E-mail: awawer@wum.edu.pl

Nadesłano: 20.03.2023; zaakceptowano do publikacji: 5.06.2023; publikacja online: 20.06.2023

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Antybiotyki są jednym z najważniejszych odkryć medycyny w XX wieku [1]. Stosowane nie tylko w leczeniu chorób

bakteryjnych, ale także w profilaktyce, zmniejszają śmiertelność związaną z niektórymi procedurami medycznymi, przeszczepami narządów oraz występującą podczas chemioterapii [2]. Niestety bakterie z biegiem czasu wykształciły wiele mechanizmów oporności na antybiotyki, co skutkuje osłabieniem skuteczności dostępnych antybiotyków [3, 4]. Zjawisko to jest nazywane antybiotykoopornością i staje się coraz bardziej powszechne, co jest związane z nieuzasadnionym stosowaniem antybiotyków, wykorzystywaniem ich w niewłaściwych sytuacjach klinicznych i w nieodpowiednich dawkach. Antybiotykooporność uważana jest za jeden z największych problemów ogólnoswiatowych [5]. Ma ona wpływ zarówno na zdrowie publiczne, jak i sytuację polityczno-ekonomiczną wszystkich krajów [6]. Szacuje się, że liczba zgonów na świecie spowodowanych infekcjami bakteryjnymi opornymi na antybiotyki wynosi rocznie ok. 700 tys. [7], natomiast do 2050 roku wzrośnie do 20 mln [8, 9]. Pojawienie się antybiotykooporności przewidywał już Alexander Fleming, odkrywca penicyliny, na początku XX wieku [10]. Od tego momentu zostało odkrytych lub zsyntetyzowanych wiele związków przeciwbakteryjnych; większość stosowana jest do dnia dzisiejszego. Jednakże od ok. 1990 roku obserwuje się gwałtowny spadek liczby rejestracji nowych leków przeciwbakteryjnych przy jednoczesnym wzroście antybiotykooporności wśród bakterii [11]. Tradycyjne podejście do odkrywania nowych antybiotyków nie daje już wystarczających rezultatów, a liczba nowych antybiotyków wprowadzanych na rynek jest zbyt mała w stosunku do narastającego problemu antybiotykooporności [12]. Od 2017 do 1 listopada 2021 roku na całym świecie tylko 12 nowych antybiotyków zostało zarejestrowanych i uzyskało dopuszczenie do obrotu. Należą do nich: delafloksacyna, waborbaktam + meropenem, plazomycyna, erawacyklina, omadacyklina, relebaktam + imipenem/cylastatyna, lefamulina, pretomanid, laskufloksacyna (dopuszczona w Japonii i Indiach), cefiderokól, lewonadifloksacyna (dopuszczona w Indiach), kontezolid (dopuszczony w Chinach) [13, 14].

## METODY PRZEGLĄDU

Na potrzeby niniejszej pracy wykonano przegląd literatury obcojęzycznej z lat 2000–2022 dostępnej w wyszukiwarkach PubMed i Google Scholar, bazie danych Medline oraz bazie ClinicalTrials.gov. Przeglądu dokonano z wykorzystaniem słów kluczowych, takich jak: „antibiotics, new antibiotics, clinical trial, antibacterial, drug resistance, antibiotic resistance, novel antibiotics, antibiotic resistance, antibacterial activity”. Do przeglądu włączono artykuły dotyczące nowych związków przeciwbakteryjnych, znajdujących się obecnie w 3 fazie badań klinicznych. Wykluczono artykuły opisujące antybiotyki we wcześniejszych fazach badań bądź takie, nad którymi badania przerwano.

## OPIS STANU WIEDZY

### Problem narastającej antybiotykooporności

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) w 2017 roku publikowała listę 12 rodzin bakterii, których antybiotykooporność stanowi największy problem dla zdrowia publicznego. Lista ta ma stanowić wskazówkę dla nowych inicjatyw badawczo-rozwojowych, które mają

przyczynić się do intensywnych badań nad nowymi antybiotykami, szczególnie nad związkami aktywnymi wobec bakterii Gram-ujemnych, wielolekoopornych. WHO podzieliło bakterie na 3 grupy ze względu na poziom ryzyka, jaki niosą:

- priorytet krytyczny został przypisany bakteriom wielolekoopornym (*Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, oporne na karbapenemy, oraz *Enterobacteriaceae*, produkujące  $\beta$ -laktamazy i oporne na karbapenemy, a także cefalosporyny III generacji);
- priorytet wysoki przypisano bakteriom o rosnącej lekooporności, odpowiadającym za częste choroby infekcyjne (*Salmonella spp.*, oporne na fluorochinolony, *Enterococcus faecium*, oporne na wankomycynę, *Helicobacter pylori*, oporne na klarytromycynę, *Campylobacter spp.*, oporne na fluorochinolony, *Staphylococcus aureus*, oporne na wankomycynę i metycylinę, *Neisseria gonorrhoeae*, oporne na fluorochinolony, oraz cefalosporyny III generacji);
- priorytet średni przypisano innym ważnym bakteriom, których oporność staje się istotnym problemem (*Streptococcus pneumoniae*, niewrażliwe na penicylinę, *Haemophilus influenzae*, oporne na ampicylinę, *Shigella spp.*, oporne na fluorochinolony) [13, 15].

Patogeny o krytycznym priorytecie, czyli bakterie z rodzaju *Acinetobacter*, *Pseudomonas* oraz z rodziny *Enterobacteriaceae*, są najbardziej niebezpieczne w szpitalach i domach opieki [11], mogą powodować ciężkie, a nawet śmiertelne zakażenia m.in. układu oddechowego czy moczowego. Stanowią szczególnie zagrożenie wśród pacjentów, którzy wymagają zastosowania respiratorów czy cewników. Bakterie te rozwijają często oporność na różne antybiotyki, w tym karbapenemy oraz cefalosporyny III generacji, zmniejszając liczbę leków umożliwiających uzyskanie pozytywnego efektu terapeutycznego. Powoduje to zwiększenie zachorowalności i śmiertelności [16, 17].

Aktualnie w badaniach klinicznych znajduje się 46 tradycyjnych związków chemicznych oraz 34 nietradycyjne produkty o działaniu przeciwbakteryjnym (m.in. wpływające na skład mikrobiomu, bakteriofagi, przeciwciała). Spośród 46 tradycyjnych związków 28 jest ukierunkowanych na priorytetowe patogeny bakteryjne, w tym 7 jest aktywnych wobec *Acinetobacter baumannii*, 5 wobec *Pseudomonas aeruginosa* i 11 jest aktywnych wobec bakterii z rzędu *Enterobacterales*. Spośród leków, nad którymi trwają badania, 13 wykazuje aktywność wobec *Mycobacterium tuberculosis* i 5 wobec *Clostridioides difficile*. Z 34 nietradycyjnych produktów przeciwbakteryjnych 13 jest ukierunkowanych na bakterie Gram-ujemne o krytycznym priorytecie, 8 na bakterie Gram-ujemne o wysokim i średnim priorytecie, 1 na *Mycobacterium tuberculosis* i 12 na *Clostridioides difficile*. Większość z nich nie jest przeznaczona do monoterapii, używana jest tylko jako uzupełnienie terapii innymi lekami [13, 18]. Antybiotyki ostatnio wprowadzone na rynek i te znajdujące się w badaniach klinicznych to jednak nadal niewystarczające wsparcie w walce z rosnącą antybiotykoopornością wśród bakterii. Analiza przedkliniczna i kliniczna wskazuje, iż w ciągu kilku lat tylko niewielka liczba antybiotyków, które zostaną wprowadzone na rynek, będzie spełniać kryteria innowacyjności, czyli będzie należeć do nowej klasy chemicznej, charakteryzować się nowym mechanizmem działania, działać na nowy cel w komórce bakteryjnej lub nie wykazywać krzyżowej oporności z innymi antybiotykami z tej samej klasy [19].

## Badania and nowymi antybiotykami

Problem antybiotykooporności wśród bakterii narasta pomimo zwiększającej się świadomości dotyczącej stosowania antybiotyków w praktyce klinicznej. Rozwiązaniem tego problemu mogłoby być opracowanie innowacyjnych leków przeciwbakteryjnych, niepodobnych budową chemiczną i mechanizmem działania do stosowanych obecnie. Niestety takich leków nadal brakuje. Przyczyny takiego stanu rzeczy są złożone, wiążą się z m.in. z ukierunkowaniem przemysłu farmaceutycznego na opracowywanie nowych leków do stosowania w niezakaźnych chorobach przewlekłych dotyczących dużej części populacji, np. w chorobach sercowo-naczyniowych, a także z wysokością kosztów, które pokrywają badania nad nowymi antybiotykami, oraz z oczekiwaniami społeczeństwa dotyczącymi niskich cen. Mimo to istnieją nowatorskie strategie i substancje, które wykazują aktywność przeciwko patogenom alarmowym [13, 20, 21]. Niektóre z nich znajdują się w różnych fazach badań klinicznych [1]. W tab. 1 zawarto te związki, które znajdują się aktualnie w 3 fazie badań klinicznych, czyli mają największą szansę na to, aby zostały dopuszczone do obrotu w najbliższym czasie.

## Antybiotyki β-laktamowe

Sulopenem (CP-70,429) jest syntetycznym antybiotykiem β-laktamowym stworzonym w latach 90. ubiegłego wieku w Japonii [22]. Pomimo wielu lat badań nadal nie został dopuszczony do obrotu. Związek ten wykazuje aktywność przeciwko bakteriom z rzędu *Enterobacterales*, również tym produkującym β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. *extended-spectrum β-lactamases*), ale nie przeciwko tym, które są odporne na karbapenemy (CRE, ang. *carbapenem-resistance Enterobacterales*). Skuteczność działania sulopenemu na bakterie Gram-dodatnie jest podobna do pozostałych karbapenemów. Sulopenem może być podawany zarówno dożylnie, jak i doustnie (w postaci proleku – sulopenem etzadroxil w połączeniu z probenecydem). Dzięki możliwości stosowania sulopenemu drogą

doustną możliwe jest skrócenie czasu hospitalizacji pacjentów, stanowi to również opcję leczenia ambulatoryjnego w przypadku zakażeń wywołanych bakteriami wytwarzającymi β-laktamazy typu ESBL [13, 23]. W ostatnich latach zakończono kilka badań klinicznych 3 fazy dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego związku w leczeniu zakażeń układu moczowego (NCT03354598, NCT03357614) oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (NCT03358576). Wyniki tych badań wskazują, że skuteczność sulopenemu (stosowanego najpierw drogą dożylną, a następnie doustną) jest nie gorsza niż skuteczność terapii ertapenemem a następnie ciprofloksacyną w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego. Wykazano także dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa sulopenemu [24]. Obecnie prowadzone są dalsze badania nad możliwością wykorzystania tego związku w leczeniu infekcji układu moczowego, szczególnie tych wywołanych bakteriami wielolekoopornymi (NCT05584657, NCT04682834).

Prowadzone są także badania 3 fazy nad wykorzystaniem połączenia durlobaktamu z sulbaktamem. Durlobaktam (ETX2514) jest nowym związkiem diazabicykooktanowej klasy inhibitorów β-laktamaz o szerokim spektrum działania wobec serynowych β-laktamaz klasy A, C i D [25]. Jest również aktywny wobec niektórych bakterii z rzędu *Enterobacterales* [13]. Sulbaktam jest inhibitorem β-laktamazowym I generacji, jego aktywność ograniczona jest do podgrupy enzymów klasy A. Wykazuje on także bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne wobec *Acinetobacter spp.* [25]. Ponieważ sulbaktam jest podatny na działanie licznych β-laktamaz, współcześnie jego kliniczna użyteczność w leczeniu zakażeń *Acinetobacter* jest dość ograniczona. Jednak połączenie sulbaktamu z durlobaktamem pozwala na skuteczne przywrócenie jego aktywności przeciwko tym wielolekoopornym szczepom [13, 25]. Niedawno zakończyły się badania kliniczne 3 fazy nad stosowaniem połączenia durlobaktamu z sulbaktamem w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie z rodzaju *Acinetobacter* (*A. baumannii* – *calcoaceticus*

**Tabela 1.** Konwencjonalne związki przeciwbakteryjne w 3 fazie badań klinicznych

Związek	Droga podania	Klasa	Spektrum
benapenem	<i>i.v.</i>	antybiotyk β-laktamowy (karbapenem)	• <i>A. baumannii</i> • <i>P. aeruginosa</i> • <i>Enterobacterales</i>
cefepim + enmetazobaktam	<i>i.v.</i>	antybiotyk β-laktamowy + β-laktamowy inhibitor β-laktamaz	• bakterie wytwarzające β-laktamazy typu ESBL • <i>Enterobacterales</i> odporne na cefalosporyny III generacji i <i>K. pneumoniae</i> odporne na karbapenemy
cefepim + taniborbaktam	<i>i.v.</i>	antybiotyk β-laktamowy + nie β-laktamowy inhibitor β-laktamaz	• <i>P. aeruginosa</i> odporne na karbapenemy • <i>Enterobacterales</i> odporne na karbapenemy
durlobaktam + sulbaktam	<i>i.v.</i>	inhibitory β-laktamaz	• <i>A. baumannii</i> odporne na karbapenemy
gepotidacyna	<i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	inhibitor topozomeraz typu II (triazacenaftylen)	• <i>N. gonorrhoeae</i> • <i>E. coli</i>
naftromycyna	<i>p.o.</i>	makrolid	• <i>S. aureus</i> • <i>S. pneumoniae</i>
solitromycyna	<i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	makrolid (fluoroketolid)	• <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> • bakterie atypowe
sulopenem	<i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	antybiotyk β-laktamowy (karbapenem)	• bakterie wytwarzające β-laktamazy typu ESBL • <i>Enterobacterales</i> odporne na cefalosporyny III generacji
rydynilazol	<i>p.o.</i>	pochodna benzimidazolu	• <i>Cl. difficile</i>
zolidodacyna	<i>p.o.</i>	inhibitor topozomeraz typu II (spiroirymidynotrion)	• <i>N. gonorrhoeae</i>

ESBL – β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. *extended-spectrum β-lactamases*)  
Źródło:



*complex*) (NCT03894046). W badaniu wzięło udział 207 pacjentów z 17 krajów, było ono podzielone na 2 części. Część A była randomizowanym badaniem porównawczym, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii sulbaktamem/durlobaktamem do terapii kolistyną. W części B badano skuteczność i bezpieczeństwo sulbaktamu/durlobaktamu u pacjentów z zakażeniami bakteriami opornymi na kolistynę bądź po nieudanym leczeniu tym lekiem. Wszyscy pacjenci otrzymywali połączenie imipenemu z cilastatyną jako terapię podstawową. Wyniki wskazują na skuteczność sulbaktamu z durlobaktamem porównywalną z kolistyną przy zdecydowanie mniejszej nefrotoksyczności sulbaktamu/durlobaktamu [26].

Kolejnym nowym inhibitorem  $\beta$ -laktamaz jest taniborbaktam (VNRX-5133). Jest to pierwszy inhibitor, który wykazuje aktywność przeciwko  $\beta$ -laktamazom klas A, B, C i D [23]. Umożliwia on wykorzystanie cefepimu w zakażeniach bakteriami *Pseudomonas aeruginosa*, opornymi na karbapenemy (CRPA, ang. carbapenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa*), CRE, oraz wytwarzającymi  $\beta$ -laktamazy typu ESBL [27, 28]. Pod koniec 2021 roku zakończyło się badanie kliniczne 3 fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cefepimu w połączeniu z taniborbaktamem u pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (NCT03840148). Wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne. Wyniki wcześniejszych badań wskazują na dobry profil bezpieczeństwa i parametrów farmakokinetycznych taniborbaktamu [29, 30].

Wśród nowych połączeń antybiotyków  $\beta$ -laktamowy + inhibitor  $\beta$ -laktamaz na uwagę zasługuje także cefepim z enmetazobaktamem (AAI 101). Enmetazobaktam jest inhibitorem  $\beta$ -laktamaz z grupą metylową umieszczoną w sposób nadający inhibitorowi neutralny ładunek. Zwiększa to zdolność leku do przenikania do wnętrza komórek bakteryjnych [23, 31]. Połączenie enmetazobaktamu z cefepimem wykazuje większą skuteczność przeciwko bakteriom wytwarzającym  $\beta$ -laktamazy typu ESBL opornym na cefalosporyny niż piperacylina z tazobaktamem oraz jest równie skuteczny jak meropenem w terapii powikłanych zakażeń układu moczowego [13, 23]. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem tego połączenia w leczeniu zakażeń wielolekoopornymi bakteriami Gram-ujemnymi. W 2020 roku zakończono badania kliniczne 3 fazy, w których dowiedziono bezpieczeństwa i skuteczności cefepimu z enmetazobaktamem w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego (NCT03687255) [32].

Trwają również intensywne badania nad nowymi karbapenami. Jednym z nich jest benapenem – karbapenem strukturalnie podobny do ertapenemu, który cechuje się szerokim spektrum przeciwbakteryjnym (wykazuje aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym bakterii wytwarzających  $\beta$ -laktamazy) [33]. W 2020 roku zakończono badanie kliniczne fazy 2/3 nad wykorzystaniem tego związku w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego (NCT04505683), niestety jego wyniki nie zostały dotychczas opublikowane. Potencjalnie benapenem może znaleźć także zastosowanie w leczeniu innych ciężkich zakażeń: wewnątrzbrzusznym, tkanek miękkich oraz szpitalnych zapaleń płuc [33].

### Fluorochinolony

Jednym z nowych związków zaliczanych do fluorochinolonów jest zoliflodacyna (AZD0914). Jest to pierwszy antybiotyk z nowej klasy leków przeciwbakteryjnych

– spiropirymidynotriponów. W unikalny sposób hamuje on bakteryjną gyrazę DNA, wiążąc się w innym miejscu niż pozostałe fluorochinolony. Zoliflodacyna została opracowana w celu leczenia zakażeń wywołanych *Neisseria gonorrhoeae*, ale *in vitro* wykazuje także aktywność wobec innych bakterii Gram-ujemnych (m.in. *Haemophilus influenzae*, *Brucella suis*), wielu bakterii Gram-dodatnich (m.in. *Staphylococcus aureus*, w tym wobec szczepów metycylinoopornych, *Streptococcus pneumoniae*), a także bakterii atypowych (m.in. *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*) [34]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne 3 fazy nad zastosowaniem tego leku w leczeniu niepowikłanej rzeżączki (NCT03959527). Potencjalnie korzystne może być zastosowanie jej w leczeniu infekcji spowodowanych szczepami opornymi na fluorochinolony [13].

Do nowych fluorochinolonów można także zaliczyć gepotidacynę (GSK2140944). Jest to związek, który hamuje replikację bakteryjnego DNA poprzez unikalne interakcje z podjednostką GyrA bakteryjnej gyrazy DNA i podjednostką ParC bakteryjnej topoiizomerazy IV (jest inhibitorem topoiizomeraz typu II) [35]. Wydaje się, że spośród opisanych w niniejszej pracy antybiotyków ma ona największe szanse na dopuszczenie do obrotu w najbliższym czasie, producent planuje złożenie wniosku o rejestrację leku do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) w pierwszej połowie 2023 roku. Gepotidacyna ma szansę stać się pierwszym od ponad 20 lat nowym doustnym lekiem do stosowania w niepowikłanych zakażeniach układu moczowego u dorosłych. Związek ten wykazuje aktywność wobec *Neisseria gonorrhoeae* oraz większości szczepów *E.coli*, a także wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym wobec metycylinoopornego gronkowca złocistego (MRSA, ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) oraz *S. saprophyticus* [23]. W związku z wysokim powinowactwem do obu topoiizomeraz do wystąpienia znacznej oporności na lek potrzeba wystąpienia mutacji w obydwu enzymach. Gepotidacyna jest obecnie stosowana w ramach badań klinicznych 3 fazy w leczeniu niepowikłanej rzeżączki (NCT04010539) oraz niepowikłanych infekcji dróg moczowych (NCT05630833). Możliwe, że znajdzie również zastosowanie w terapii ostrych infekcji bakteryjnych skóry i tkanek miękkich [13].

### Makrolidy

Trwają także prace nad poszukiwaniem nowych związków z innych grup antybiotyków. Jedną z takich substancji jest solitromycyna (CEM-101). Jest to makrolid IV generacji (fluoroketolid), który hamuje syntezę białek poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego. Wykazuje aktywność przeciwko opornym na makrolidy *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i patogenom atypowym. Coraz częściej przyczyną pozaszpitalnych zapaleń płuc są bakterie odporne na makrolidy (w większości Europy 10–25% izolowanych szczepów *S. pneumoniae* jest opornych na makrolidy, w Polsce ten odsetek jest jeszcze wyższy i wynosi 25–50%), stąd też ogromna potrzeba poszukiwania nowych leków, które będą skuteczne w tych zakażeniach. W przeprowadzonych badaniach klinicznych 3 fazy zarówno doustna, jak i dożylna postać solitromycyny była nie gorsza od doustnej/dożylniej moksifloksacyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (NCT01756339, NCT01968733) [36, 37]. Porównywanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania solitromycyny w terapii moksifloksacyną, która jest fluorochinolonem

tw. „oddechowym”, wynika z doskonałej aktywności moksyfloksacynu wobec *S. pneumoniae* oraz innych częstych czynników etiologicznych pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego. Jednakże leki z grupy makrolidów cechują się lepszym profilem bezpieczeństwa aniżeli fluorochinolony, dlatego też prowadzone są prace nad nowymi lekami z tej grupy, takimi, które wykazują się aktywnością wobec bakterii, które wykształciły mechanizmy oporności na aktualnie dostępne makrolidy. Podejmowane są również próby wykorzystania solitromycyny leku w leczeniu niepowikłanej rzeżączki narządów płciowych, aczkolwiek otrzymane do tej pory wyniki wskazują, że nie jest to tak dobra opcja terapeutyczna jak stosowanie ceftriaksonu z azytromycyną (NCT02210325) [38].

Nowy lekiem przeciwbakteryjnym z grupy makrolidów w 3 fazie badań klinicznych jest także nafitromycyna (WCK 4873). Hamuje ona syntezę białek, działając na peptydylotransferazę podjednostki rybosomalnej 50S bakterii. Wykazuje aktywność wobec bakterii wywołujących zakażenia dróg oddechowych, w tym *S. pneumoniae*. Aktualnie jest badana w kierunku efektywności w leczeniu bakteryjnego pozaszpitalnego zapalenia płuc (badanie kliniczne 3 fazy prowadzone w Indiach, CTRI/2019/11/021964) [13, 39].

### Inne leki przeciwbakteryjne

Istnieje również duża potrzeba opracowania nowych leków, które wykazywałyby skuteczność w leczeniu infekcji o etiologii *Clostridioides difficile*. Jednym z takich leków, nad którymi trwają intensywne badania, jest rydynilazol (SMT19969). Jest to związek o wąskim spektrum działania przeciwbakteryjnego, który nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Hamuje podziały komórkowe *Clostridioides difficile* oraz zmniejsza produkcję toksyn przez bakterie, w niewielkim stopniu wpływając na skład mikrobiomu [40]. Niedawno zakończyły się badania kliniczne oceniające jego skuteczność w leczeniu zakażeń *C. difficile* – w badaniu 2 fazy porównano rydynilazol z fidaksomycyną (NCT02784002), w badaniu 3 fazy – z wankomycyną (NCT03595553). Wykazano zbliżoną skuteczność rydynilazolu do wankomycyny w leczeniu zakażeń *C. difficile* oraz podobny profil bezpieczeństwa obu leków.

### PODSUMOWANIE

Leki starszej generacji wykazują mniejszą skuteczność oraz większą toksyczność niż leki nowej generacji [41], dlatego opracowywanie nowych leków przeciwbakteryjnych ma wysoki priorytet. Wprowadzenie takich leków na rynek przyniosłoby ogromną korzyść pacjentom, wielu z nich mogłoby uratować życie dzięki skorzystaniu z możliwości skutecznej terapii zakażeń wywołanych bakteriami opornymi na znane związki przeciwbakteryjne [42]. W niniejszym przeglądzie zwrócono uwagę na antybiotyki znajdujące się w 3 fazie badań klinicznych. Należą do nich: sulopenem, durlobaktam + sulbaktam, taniboraktam + cefepim, enmetazobaktam + cefepim, zoliflodacyna, gepotidacyna, nafitromycyna, benapenem. Tylko 3 z wymienionych spełniają chociaż jedno kryterium innowacyjności: taniboraktam + cefepim, zoliflodacyna oraz gepotidacyna [13]. Pozostałe związki są oparte na wcześniej znanych cząsteczkach lub istniejących już środkach przeciwbakteryjnych. Jest to niewystarczająca liczba antybiotyków w odpowiedzi na rosnący problem antybiotykooporności wśród bakterii, szczególnie

tych znajdujących się na liście priorytetowych patogenów udostępnionej przez WHO [23]. Liczba zgonów związanych z zakażeniami bakteriami opornymi na znane nam antybiotyki rośnie i można się spodziewać, że będzie wzrastała w coraz szybszym tempie. Niezwykle ważna w tym aspekcie wydaje się racjonalna antybiotykoterapia, która mogłaby ten proces spowolnić. Przyszłe strategie badań podstawowych, przedklinicznych i testów klinicznych powinny natomiast skupić się na poszukiwaniu nowych, innowacyjnych możliwości leczenia zakażeń wywołanych bakteriami opornymi, przede wszystkim wielolekoopornymi [43].

### PIŚMIENNICTWO

1. Khardori N, Stevaux C, Ripley K. Antibiotics: From the Beginning to the Future: Part 2. *Indian J Pediatr.* 2019;87(1):43–47. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03113-0>
2. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
3. Ghosh D, Veeraghavan B, Elangovan R, et al. Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e02225–19. [10.1128/AAC.02225-19](https://doi.org/10.1128/AAC.02225-19)
4. Gogineni V, Chen X, Hanna G, et al. Role of symbiosis in the discovery of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo).* 2020;73(8):490–503. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0321-6>
5. Hadjadj L, Baron SA, Diene SM, et al. How to discover new antibiotic resistance genes? *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(4):349–362. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1592678>
6. Talapko J, Meštrović T, Juzbašić M, et al. Antimicrobial Peptides—Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(10):1417. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101417>
7. Miethke M, Pieroni M, Weber T, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem.* 2021;5(10):726–749. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>
8. Lesiuk M, Paduszyńska M, Greber KE. Synthetic Antimicrobial Immunomodulatory Peptides: Ongoing Studies and Clinical Trials. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(8):1062. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081062>
9. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khuroo A, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health.* 2021;14(12):1750–1766. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>
10. Markiewicz Z, Korsak D, Popowska M. Antybiotyki w dobie narastającej lekooporności. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2021.
11. Terreni M, Taccani M, Pregolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules.* 2021;26(9):2671. <https://doi.org/10.3390/molecules26092671>
12. Zhang C, Straight PD. Antibiotic discovery through microbial interactions. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.006>
13. World Health Organization, 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva, 2022.
14. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 7):S538–S543. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz826>
15. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00181–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
16. Kocsis B, Gulyás D, Szabó D. Delafloxacin, Finafloxacin, and Zabofloxacin: Novel Fluoroquinolones in the Antibiotic Pipeline. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(12):1506. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121506>
17. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, et al. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021;10(10):1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
18. Antibacterial products in clinical development for priority pathogens. <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/antibacterial-products-in-clinical-development-for-priority-pathogens> (access: 2023.03.06).
19. Iskandar K, Murugaiyan J, Hammoudi Halat D, et al. Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):182. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020182>

20. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, et al. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;21(12):e51034–e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
21. Miller MJ, Liu R. Design and Syntheses of New Antibiotics Inspired by Nature's Quest for Iron in an Oxidative Climate. *Acc Chem Res.* 2021;54(7):1646–1661. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00004>
22. Minamimura M, Taniyama Y, Inoue E, et al. In vitro antibacterial activity and beta-lactamase stability of CP-70,429 a new penem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(7):1547–51. <https://doi.org/10.1128/aac.37.7.1547>
23. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Ali AY, et al. Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017–2020). *Infection.* 2022;50(3):553–564. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01709-3>
24. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, et al. Sulopenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Including Pyelonephritis: A Phase 3, Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1):78–88. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac704>
25. Shapiro AB, Moussa SH, McLeod SM, et al. Durlibactam, a New Diazabicyclooctane  $\beta$ -Lactamase Inhibitor for the Treatment of Acinetobacter Infections in Combination With Sulbactam. *Front Microbiol.* 2021;12:709974–709974. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.709974>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03894046> (access: 2023.03.16).
27. Hernández-García M, García-Castillo M, Ruiz-Garbajosa P, et al. In Vitro Activity of Cefepime-Taniborbactam against Carbapenemase-Producing Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa Isolates Recovered in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(3):e0216121–e0216121. <https://doi.org/10.1128/aac.02161-21>
28. Hamrick JC, Docquier JD, Uehara T, et al. VNRX-5133 (Taniborbactam), a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine- and Metallo- $\beta$ -Lactamases, Restores Activity of Cefepime in Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3). <https://doi.org/10.1128/aac.01963-19>
29. Dowell JA, Dickerson D, Henkel T. Safety and Pharmacokinetics in Human Volunteers of Taniborbactam (VNRX-5133), a Novel Intravenous  $\beta$ -Lactamase Inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(11):e0105321. <https://doi.org/10.1128/aac.01053-21>
30. Asempa TE, Kuti JL, Nascimento JC, et al. Bronchopulmonary disposition of IV cefepime/taniborbactam (2–0.5 g) administered over 2 h in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(3):703–709. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac447>
31. Papp-Wallace KM, Bethel CR, Caillon J, et al. Beyond Piperacillin-Tazobactam: Cefepime and AAI101 as a Potent  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):e00105–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00105-19>
32. Kaye KS, Belley A, Barth P, et al. Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(13):1304–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.17034>
33. Butler MS, Paterson DL. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. *J Antibiop (Tokyo).* 2020;73(6):329–364. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0291-8>
34. Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, et al. Zoliflodacin: An Oral Spiropyrimidinetrione Antibiotic for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. *ACS Infect Dis.* 2020;6(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.0c00021>
35. Scangarella-Oman NE, Hossain M, Hoover JL, et al. Dose Selection for Phase III Clinical Evaluation of Gepotidacin (GSK2140944) in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(3):e0149221–e0149221. <https://doi.org/10.1128/AAC.01492-21>
36. Barrera CM, Mykietiuk A, Metev H, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). *Lancet Infect Dis.* 2016;16(4):421–30. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)00017-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)00017-7)
37. File TM, Rewerska B, Vucinic-Mihailovic V, et al. SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1007–1016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw490>
38. Chen MY, McNulty A, Avery A, et al. Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):833–842. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30116-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30116-1)
39. Flamm RK, Rhomberg PR, Sader HS. In Vitro Activity of the Novel Lactone Ketolide Nafithromycin (WCK 4873) against Contemporary Clinical Bacteria from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01230–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01230-17>
40. Cho JC, Crotty MP, Pardo J. Ridinilazole: a novel antimicrobial for Clostridium difficile infection. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(2):134–140. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0336>
41. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR P. aeruginosa). *Clin Infect Dis.* 2020;72(7):e169–e183. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478>
42. Yahav D, Shepshelovich D, Tau N. Cost Analysis of New Antibiotics to Treat Multidrug-Resistant Bacterial Infections: Mind the Gap. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):621–630. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00412-y>
43. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)