

# Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu

Lenka Součková<sup>1,2,4,5</sup>, Adriana Ruzsíková<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav

<sup>2</sup>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, ICRC

<sup>3</sup>Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Anesteziologicko-resuscitační klinika

<sup>4</sup>Fakultní nemocnice Brno, Klinika dětské onkologie

<sup>5</sup>Masarykův onkologický ústav

K rozšiřování rezistence dosud citlivých kmenů bakterií vůči antibiotikům, spojené se stále rostoucí spotřebou antibiotik jak v humánní, tak veterinární medicíně, dochází rychleji, než k udělování registrací a zavádění nových molekul antibiotik do klinické praxe. Vývoj nových molekul antibiotik je obtížný, finančně a časově velmi náročný. I přesto za posledních 15 let bylo registrováno 30 nových molekul antibiotik a více jak 10 molekul je v procesu klinického hodnocení fáze III. V nejbližších letech lze očekávat další nové registrace na poli antimikrobiálních léčiv. Článek přehledně popisuje jednotlivá nová antibiotika schválená od roku 2000. Tento přehledový článek také stručně shrnuje aktuální stav v klinickém výzkumu v oblasti antibiotik.

**Klíčová slova:** nová antibiotika, výzkum a vývoj léčiv, registrace léčiv, rezistence.

## New antibiotics in the clinical practise and in the clinical trials

Expanding of resistance of still susceptible strains of bacteria to antibiotics, associated with the increasing consumption of antibiotics in both human and veterinary medicine, is occurring faster than the marketing approvals and the implementation of new antibiotic molecules to clinical practice. The development of new antibiotic molecules is troublesome, expensive and timeconsuming. In spite of this, 30 new antibiotic molecules were registered in the last 15 years and more than 10 molecules are in the process of phase III clinical trials. Therefore we can expect further new marketing approvals in the field of antimicrobial drugs in the upcoming years. The article briefly describes the new antibiotics approved since 2000. This review also summarizes the current status of clinical research in the field of antibiotics.

**Key words:** new antibiotics, research and development of drugs, marketing approval, resistance.

## Vlastní text

Zavedení antibiotik do klinické praxe, počínaje penicilinem (1) a streptomycinem (2), způsobilo zásadní proměnu vnímání léčby infekčních onemocnění, kdy se objevily účinné cílené léky odstraňující příčinu nemoci a významně snižující mortalitu. Od zahájení používání antibiotik v klinické praxi je současně pozorován vývoj bakteriální rezistence. V roce 1945 sám Fleming varoval před neopodstatněným užíváním penicilinu a žádal, aby se používal cíleně a v dostatečných dávkách, aby se předešlo vývoji rezistentních kmenů. Poselství o zamezení zbytečného užívání

antibiotik je dnes ještě více aktuální než kdykoli dříve. V roce 2009 spotřeba antibiotik u lidí přesáhla 3 miliony kg a v roce 2010 bylo použito 13 milionů kg antibiotik u zvířat (3, 4).

V současné situaci dochází k rozšiřování rezistence dosud citlivých kmenů bakterií vůči antibiotikům rychleji než k udělování registrací a zavádění nových molekul antibiotik do klinické praxe, které by byly účinné vůči rezistentním kmenům bakterií. V důsledku toho se antibiotická rezistence v posledních letech začala věnovat větší pozornost jak na národní, tak globální úrovni. Vývoj rezistence

snižuje faktickou životnost antibiotik a vytváří konstantní tlak na zavádění nových antibiotik (5). Nicméně, objev nového antimikrobiálního léku je jednoznačně obtížný a řada velkých farmaceutických společností, až na výjimky, opustila tuto oblast výzkumu vzhledem k vysokému riziku nenávratnosti svých investic (6). V 90. letech 20. století se oblasti výzkumu a aktivního vývoje nových antimikrobiálních léčiv věnovalo 18 velkých farmaceutických společností, z nichž dnes do této oblasti investují pouze 4 z nich (AstraZeneca, Novartis, GSK, Sanofi-Aventis) (7).

Pozornost a očekávání jsou v dnešní době upřeny především na malé a střední biofarmaceutické podniky a akademická pracoviště, které jsou motivovány vládními programy a aktualizovanými pokyny regulačních autorit, s cílem podpořit vývoj nových antibiotik až do udělení registrace a uvedení nového antibiotika na trh. Grantové dotace typu Innovative Medicines Initiative New Drugs for Bad Bugs (IMI ND4BB) nabádají ke spolupráci mezi průmyslovými a akademickými partnery. Klinický výzkum nových antibiotik a základní výzkum penetrace antibiotik do gramnegativních bakterií (G-) je podpořen částkou 280 milionů USD (8). Další podobnou mezinárodní iniciativou je „10 x 20 Initiative“, založená Americkou společností infekčních onemocnění, s cílem objevit do roku 2020 10 nových účinných antibiotik zacílených především na multirezistentní G- patogeny (9).

Od roku 2000 bylo registrováno 30 nových molekul antibiotik, z nichž většina má svou chemickou strukturu odvozenou od již známého, dříve používaného antibiotika. Z hlediska vývoje rezistence je však zcela zásadní zaměřit úsilí na vývoj a výzkum nových tříd antibiotik s novým mechanismem účinku, vůči kterým patogenní bakterie zatím nevyvinuly rezistenci (10). Situace se mírně zlepšila v posledních letech, kdy se rozšířilo portfolio schválených léků na léčbu grampozitivních (G+) infekcí, včetně infekcí způsobených methicilin-rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA). Oproti tomu při léčbě infekcí způsobených G- patogeny, včetně komplikovaných intraabdominálních infekcí, nozokomiálních a ventilátorových pneumonií, sepsí dochází k situacím, kdy je kultivován multirezistentní kmen bakterií, k jehož eradikaci nemáme žádné účinné antibiotikum (6).

Stále častěji jsou infekce způsobeny patogeny produkujícími širokospektré beta-laktamázy (ESBL) a karbapenamázy, jako jsou kmeny bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae*, anebo multirezistentní nefermentující G- kmeny bakterií např. *Pseudomonas aeruginosa* či *Acinetobacter baumannii*, kdy je často nezbytné použít rezervní antibiotika. V procesu klinického hodnocení III. fáze se aktuálně nachází 10 molekul a 1 kombinovaná molekula ze skupiny karbapenemů v kombinaci s novým inhibítorem betalaktamázy.

Tento přehledový článek stručně shrnuje aktuální stav v klinickém výzkumu z oblasti antibiotik.

### Nová antibiotika schválená od roku 2000

Od roku 2000 bylo objeveno pouze 5 nových antibiotických tříd:

Tab. 1. Nově schválené molekuly antibiotik od roku 2000

	Rok registrace	Název léčivé látky	Název registrovaného léčivého přípravku / Držitel rozhodnutí o registraci	Antibiotická třída	Typ bakterie
1	2000	linezolid	Zyvox®/Pfizer	oxazolidinony	G+
2	2000	quinupristin/dalfopristin	Synercid®/Pfizer	streptograminy	G+
3	2001	telithromycin	Ketek®/Aventis Pharma S.A.	makrolidy	G+/G-
4	2001	biapenem	Omegacin®/Wyeth	karbapenemy	G+/G-
5	2001	ertapenem	Invanz®/Merck Sharp & Dohme Ltd.	karbapenemy	G+/G-
6	2002	prulifloxacin	Unidrox®/Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.	fluorochinolony	G+/G-
7	2002	pazufloxacin	Pasil®/Toyama Chemical Co Ltd.	fluorochinolony	G+/G-
8	2002	balofloxacin	B-Cin®/Lupin	fluorochinolony	G+/G-
9	2003	daptomycin	Cubicin® /Novartis Europharm Ltd.	lipopeptidy	G+
10	2004	gemifloxacin	Factive®/Cornerstone Therapeutics Inc.	fluorochinolony	G+/G-
11	2005	doripenem	Doribax®/Janssen Pharmaceuticals, Inc.	karbapenemy	G+/G-
12	2005	tigecyklin	Tygam®/Wyeth	tetracykliny	G+/G-
13	2007	retapamulin	Altargo®/Glaxo Group Ltd.	pleuromutiliny	G+
14	2007	garenoxacin	Geninax® /Toyama Kagaku	chinolony	G+/G-
15	2008	ceftobiprol medocaril	Zevtera®/Basilea	cefalosporiny	G+/G-
16	2008	sitafloxacin	Gracevit®/Daiichi Sankyo	fluorochinolony	G+/G-
17	2009	tebipenem pivoxil	Orapenem® fine granules 10% for Pediatric/ Meiji Seika Kaisha, Ltd	karbapenemy	G+/G-
18	2009	telavancin	Vibativ® /Theravance Biopharma	lipoglykopeptidy	G+
19	2009	antofloxacin	优朋®/Anhui Globe	fluorochinolony	G+/G-
20	2009	besifloxacin	Besivance®/Bausch & Lomb	fluorochinolony	G+/G-
21	2010	ceftarolinum fosamilum	Zinforo® /AstraZeneca	cefalosporiny	G+/G-
22	2011	fidaxomicin	Difclir®/Astellas Pharma Europe B.V.	tiacumiciny	G+
23	2012	bedachilin	Sirturo® /Janssen-Cilag International N.V.	diarylchinoliny	G+
24	2014	tedizolid	Sivextro®/ Merck Sharp & Dohme Ltd	oxazolidinony	G+
25	2014	dalbavancin	Xydalba® /Durata Therapeutics International B.V.	lipoglykopeptidy	G+
26	2014	oritavancin	Orbactiv®/The Medicines Company UK Ltd.	lipoglykopeptidy	G+
27	2014	ceftolozan+tazobactam	Zerbaxa® /Merck Sharp & Dohme Ltd.	nový cefalosporin s inhibítorem beta-laktamázy	G+/G-
28	2014	ceftazidim+avibactam	Avyza® /Allergan	cefalosporin s novým inhibítorem beta-laktamázy	G+/G-
29	2014	nemonoxacin	Taigexyn® úTaiGen Biotechnology	chinolony	G+/G-
30	2014	delamanid	Delyba®/Otsuka Novel Product GmbH	nitroimidazoly	G+

- oxazolidinonová třída (linezolid – systémové užití, schválen 2000),
- lipopeptidová třída (daptomycin – systémové užití, schválen 2003),
- pleuromutilinová třída (retapamulin – lokální užití, schválen 2007),
- tiacumicinová třída (fidaxomicin – infekce způsobené *Clostridium difficile*, schválen 2010),
- diarylquinolinová třída (bedaquilin – systémové užití, schválen 2012).

Ostatních 25 nově schválených molekul antibiotik představuje zástupce z již dříve známých tříd a jedná se o deriváty a syntetická analoga již objevených molekul (tab. 1).

## Nová antibiotika cílená na léčbu G+ infekcí

**Linezolid**, zástupce nové antibiotické třídy oxazolidinonů, byl poprvé registrován v roce 2000 ve Spojených státech amerických (USA) pod názvem Zyvox®. V České republice je registrován od roku 2002 společností Pfizer pod obchodním názvem Zyvoxid® a patří do skupiny rezervních antibiotik. Selektivně potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku. Linezolid se váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabráňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nepostradatelnou součástí translačního procesu. Linezolid patří mezi širokospektrá antibiotika s účinností na MRSA, vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE), vankomycin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (VRSA), rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky a penicilin-rezistentní pneumokoky (11).

Nově registrovaným zástupcem ze skupiny oxazolidinonů je **tedizolid**, který získal povolení k registraci v roce 2014 pod obchodním názvem Sivextro® (Merck Sharp & Dohme Ltd). Je určen k perorálnímu a parenterálnímu podání a je indikován k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur způsobených G+ bakteriami. Antibakteriální aktivita tedizolidu je zprostředkována vazbou na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu, což vede k inhibici proteosyntézy (12).

S objevem nové třídy antibiotik, lipopeptidů, byl do klinické praxe uveden její první zástupce **daptomycin**, jehož mechanismus účinku je založený na vazbě na bakteriální cytoplazmatickou membránu s následnou depolarizací membránového potenciálu, který vede k naru-

šení základních procesů v bakteriální buňce (13). V ČR je daptomycin registrován pod obchodním názvem Cubicin® (Novartis Europharm Ltd) a je indikován k léčbě komplikovaných kožních infekcí a infekcí měkkých tkání (cSSTI), k léčbě pravostranné infekční endokarditidy (RIE) vyvolané *Staphylococcus aureus* a k léčbě infekce krevního řečiště způsobené *Staphylococcus aureus* (SAB) u dospělých pacientů, pokud je doprovázena RIE nebo cSSTI (14).

Možnosti léčby povrchových kožních infekcí (zejména pak impetiga a infikovaných drobných lacerací, abrazí a šitých ran) byla rozšířena o nový léčivý přípravek Altargo® (Glaxo Group Ltd.) s účinnou látkou **retapamulin** z nové antibiotické třídy pleuromutilinů, který získal povolení k registraci v roce 2007. Mechanismus účinku retapamulinu je založen na selektivní inhibici syntézy bakteriálního proteinu působením na specifické místo podjednotky 50S bakteriálního ribozomu, které je odlišné od vazebných míst jiných nonpleuromutilinových antibakteriálních látek působících na ribozomy. Vazebné místo zahrnuje ribozomální protein L3, který se nachází v oblasti ribozomálního místa P a v centru peptidyl-transferázy. V důsledku vazby na toto místo retapamulin inhibuje peptidyl-transferázu, částečně blokuje interakce v místě P a zabráňuje normální tvorbě aktivních ribozomálních podjednotek 50S, což vede k inhibici proteosyntézy. Retapamulin inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vícečetnými mechanismy a bakteriostaticky působí zejména vůči *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes* (15).

Ze skupiny makrolidových antibiotik byl na trh v roce 2001 uveden **telithromycin**. Telithromycin působí systémově a podává se perorálně. K závažným nežádoucím účinkům, které se projeví během klinického hodnocení, patří jaterní selhání a prodloužení QT intervalu. V klinickém použití je potřeba uvážit inhibiční potenciál telithromycinu na izoenzym cytochromu P450 (CYP) 3A4 a v kombinaci s ostatními substráty CYP 3A4 může vést k potenciálně závažným lékovým interakcím (16). V České republice je registrován pod obchodním názvem Ketek® (Aventis Pharma S. A.) s indikací komunitní pneumonie mírné závažnosti, akutní exacerbace chronické bronchitidy a akutní sinusitidy (17).

**Fidaxomicin** byl vyvíjen společností Optimer Pharmaceuticals a v roce 2011 byl schválen jak ve Spojených státech amerických (Difidcl®), tak

v Evropě (Difidclir®) k léčbě střevní infekce a průjmů způsobených *Clostridium difficile*. Mechanismus účinku fidaxomicinu je založený na inhibici transkripce bakteriální RNA polymerázy blokováním zahájení syntézy RNA (18). Fidaxomicin patří do nově objevené třídy antibiotik, nazvané tiacumiciny, které mají strukturu odvozenou od lipiarmycinů a clostomicinů (19).

**Bedachilin** je prvním registrovaným zástupcem z další nové antibiotické třídy diarylchinolinů. Je úzce zacílený na léčbu plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) v kombinaci s dalšími antituberkulotiky. Bedachilin specificky inhibuje mykobakteriální adenosin 5'-trifosfát (ATP) syntázu, enzym nezbytný pro tvorbu energie v *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibice ATP syntázy vede k baktericidnímu působení na replikující se i nereplikující se tuberkulózní bakterie (20). V České republice je bedachilin registrován pod obchodním názvem Sirturo® (Janssen-Cilag International N.V.) ve formě perorálních tablet (21).

Kromě bedachilinu, byl v roce 2014 k léčbě plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) registrován také léčivý přípravek obsahující účinnou látku **delamanid**, nový zástupce ze skupiny nitroimidazolů, pod obchodním názvem Delyba® (Otsuka Novel Product GmbH) (22, 23).

K léčbě pneumonií, ale také sepse a infekce kůže a měkkých tkání vyvolaných rezistentními G+ koky, je k dispozici od roku 2000 léčivý přípravek s názvem Synercid® (Pfizer) kombinující účinné látky **quinupristin** a **dalfopristin** ze třídy streptograminů. Jejich mechanismus účinku je založený na inhibici syntézy proteinů ireverzibilní vazbou na 50S ribozomální podjednotku bakterií (24). Je účinný vůči MRSA a *Enterococcus faecium* (25). V České republice registrovaný není a lze jej získat pouze na mimořádný dovoz.

**Ceftobiprol**, nový zástupce ze skupiny cefalosporinů, byl vyvinut společností Basilea ve spolupráci se společností Johnson & Johnson k léčbě komunitních a nozokomiálních pneumonií u dospělých pacientů kromě ventilátorových pneumonií (26). V roce 2007 byl ceftobiprol schválen pod obchodním názvem Zevtera® (v Evropě) a Zeftera® (ve Spojených státech amerických) k léčbě pneumonií způsobených penicilin-rezistentními pneumokoky, koaguláza-negativními stafylokoky nebo některými G- bakteriami. V roce 2010 byla ovšem zamítnuta registrace v Evropě, vzhledem k to-

mu, že následné inspekce Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ukázaly, že studie prokazující účinnost, předložené k registraci, nebyly na některých místech provedeny v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) (27). Společnost Basilea následně odkoupila práva od společnosti Johnson & Johnson a provedla nové klinické hodnocení s léčivou látkou ceftobiprol v souladu s GCP. V roce 2013 získala schválení k registraci ve 12 zemích Evropy. V průběhu roku 2016 plánuje zahájení klinického hodnocení fáze III ve Spojených státech amerických, kde léčivý přípravek zatím registrován není (28).

V témže roce byla antibiotická třída cefalosporinů rozšířena o léčivý přípravek s názvem Zinforo® (AstraZeneca) s účinnou látkou **ceftarolinum fosamilum**. Přípravek je určen k parenterálnímu podání formou infuze k léčbě komunitní pneumonie a komplikované infekce kůže a měkkých tkání. V roce 2014 byl na trh uveden kombinovaný léčivý přípravek z antibiotické třídy cefalosporinů: Zerbaxa® (Merck Sharp & Dohme Ltd), kde je kombinovaná nová molekula **ceftolozan** s již známým betalaktamázovým inhibitorem tazobaktamem. Léčivý přípravek Avycaz® (Allergan), s fixní kombinací již známé molekuly ceftazidimu s novým betalaktamázovým inhibitorem **avibaktamem**, získal povolení od FDA ve Spojených státech amerických v roce 2015, v Evropě na schvále-

ní od Evropské lékové agentury (EMA) teprve čeká. Účinnost obou přípravků byla potvrzena u komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest (29).

V minulém roce byla udělena registrace léčivým přípravkům s obsahem účinných látek **dalbavancinu** a **oritavancinu**. Jedná se o semisyntetické deriváty ze skupiny lipoglykopeptidových analogů. Dalbavancin je v ČR registrován pod názvem Xydalba® (Durata Therapeutics International B.V.), oritavancin pak pod názvem Orbactiv® (The Medicines Company UK Ltd). Oba přípravky jsou určeny pouze k intravenózní infuzi k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur u dospělých pacientů. Jedná se o „druhou generaci“ glykopeptidů majících lipofilní část ve svých molekulách. Mají prodloužený biologický poločas (200 a 400 hodin resp.) a vyznačují se odlišným mechanismem účinku účinku kromě inhibice syntézy peptidoglykanů, čímž je přerušena syntéza buněčné stěny navázáním se na terminální D-alanyl-D-alanin kmenového peptidu v peptidoglykanu stěny vznikající buňky, čímž se zamezí vzniku křížové vazby (transpeptidaci a transglykosylaci) podjednotek disacharidů a dojde k odumření bakteriální buňky (30, 31).

Do stejné skupiny lipoglykopeptidů patří **televancin**, registrovaný v roce 2009, v ČR pod ná-

zvem Vibativ® (Theravance Biopharma). Je určen pouze k parenterálnímu podání intravenózní infuzí k léčbě nozokomiálních pneumonií. Působí také dvojitým mechanismem účinku, kromě inhibice bakteriální buněčné stěny narušuje funkci cytoplazmatické membrány. Z nežádoucích účinků, které byly nejčastěji popisovány v rámci klinických hodnocení, lze zmínit průjem, nechutenství, nauzeu, zvracení a selhání ledvin (32).

Velmi úspěšnou třídou antibiotik jsou fluorchinolony, kde bylo registrováno od roku 2000 celkem 7 antibiotik: **pazufloxacin, balofloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, antofloxacin, besifloxacin, prulifloxacin**, z nichž pouze **prulifloxacin** je registrovaný v ČR pod obchodním názvem Unidrox® (Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.). Prulifloxacin je vyroben pouze ve formě perorálních potahovaných tablet a je schválen k léčbě akutní nekomplikované infekce dolních močových cest (nekomplikované cystitidy), komplikované infekce dolních močových cest, akutní exacerbace chronické bronchitidy a akutní bakteriální rinosinusitidy. Prulifloxacin má potencovaný účinek vůči pneumokokům a anaerobům s relativně nízkým potenciálem vzniku rezistence (33).

Ostatní zástupci, neregistrovaní v České republice, mají svůj význam v oblastech s vysokými hladinami rezistence k penicilinům a dalším beta-laktámům.

Tab. 2. Sloučeniny ve III. fázi klinického hodnocení

Název hodnocené látky	Antibiotická třída	Mechanismus účinku	Typ bakterie	Testovaná indikace	Výrobce (sponzor)
omadacyklin	tetracykliny	Inhibice syntézy proteinů	G+/G-	Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur	Paratek
kyselina fusidová (Taksta)	fusidany		G+	Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur, infekce kloubů; Akutní a chronická léčba infekce MRSA	Cempra
finafloxacin	fluorchinolony	Inhibice DNA gyrázy a topolzomerázy	G+/G-	Akutní otitida	MerLion
delafloxacin	fluorchinolony	Inhibice DNA gyrázy a topolzomerázy	G+/G-	Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur	Rib-X Pharmaceuticals
avarofloxacin	fluorchinolony	Inhibice DNA gyrázy a topolzomerázy	G+/G-	Komunitní pneumonie	Furiex
zabofloxacin	fluorchinolony	Inhibice DNA gyrázy a topolzomerázy	G+/G-	Komunitní pneumonie	Dong Wha Pharmace
ozenoxacin	chinolony	Inhibice DNA gyrázy a topolzomerázy	G+	Impetigo, akné	Grupo Ferrer Internacional
surotomycin	lipopeptidy		G+	Průjem způsobený <i>C. Difficile</i>	Cubist Pharmaceuticals
plazomicin	aminoglykosidy		G-	Komplikovaná infekce močových cest, katétreem způsobená seps, nozokomiální pneumonie, komplikované intra-abdominální infekce	Achaogen
carbavance (RPX709+ meropenem)	karbapenem v kombinaci s novým borovnickým inhibitorem betalaktamázy		G-	Komplikovaná infekce močových cest, katétreem způsobená seps, nozokomiální pneumonie, komplikované intra-abdominální infekce, febrilní neutropenie	Rempex Pharmaceuticals
cadazolid	oxazolidinony		G+	Průjem způsobený <i>C. Difficile</i>	Actelion Pharmaceuticals

Úspěšnost této skupiny také dokazuje skutečnost, že další 4 molekuly prochází III. fází klinického hodnocení (tab. 2), z nichž **avarfloxacín** úspěšně ukončil II. fázi klinického hodnocení v léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur a vstoupil do III. fáze klinického hodnocení v indikaci komunitní pneumonie způsobených MRSA (34).

V roce 2007 byl pouze v Japonsku registrován **garenoxacin** pod obchodním názvem Geninax® (Toyama Kagaku), prezentující generaci „des-6F fluorochinolonů“, kde je atom fluoru nahrazen jinou molekulou za účelem omezení nežádoucích účinků (fototoxicity), častých u fluorochinolonů (35).

V roce 2014 byla pak udělena registrace léčivé látky **nemonoxacinu** s obchodním názvem Taigexyn® (TaiGen Biotechnology) v indikaci komunitní pneumonie, který se vyrábí jak v parenterální, tak perorální lékové formě, která je preferovaná při léčbě infekce vředu diabetické nohy a infekce kůže (36).

## Nová antibiotika cílená na léčbu G- infekcí

Infekce vyvolané G- bakteriemi spojené s vysokou mortalitou a morbiditou, která je zapříčiněna především schopností enterobakterií a nefermentujících G- tyčků vytvořit si rezistenci na různých úrovních mechanismu. Léčba těchto infekcí je komplikovaná a antibiotik, která jsou schopná proniknout složitější membránou G- bakterií a působit proti stále odolnějším patogenům, je málo. Výzkum v této oblasti je prioritou mnoha vládních programů (37).

Velmi úspěšnou třídou antibiotik jsou karbapenemy. V roce 1985 byl jako první zástupce představen **imipenem** v kombinaci s cilastinem a od jeho struktury byli odvozeny další zástupci, jako **meropenem** v roce 1996 a následovali **biapenem** (Omegacin®, Wyeth) a **ertapenem** (Invanz®, Merck Sharp & Dohme Ltd.), oba registrované v roce 2001, v roce 2005 **doripenem**. Kromě léčby nozokomiálních infekcí jsou přípravky určené k léčbě komunitních pneumonií tam, kde je vysoký výskyt penicilin rezistentních pneumokoků. Jako nejmladší zástupce ze skupiny karbapenemů získal povolení k registraci v roce 2009 **tebipenem pivoxil**, kdy se jedná o první proléčivo určené pouze pro perorální podání, ze třídy karbapenemových antibiotik. Jedná se o rezervní léky určené k léčbě závaž-

ných polymikrobiálních infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny bakterií, které zapříčiňují závažná onemocnění jako sepse, ventilátorová pneumonie, komplikované infekce orgánů. Jsou účinné vůči bakteriálním kmenům *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, zejména pak producentům širokospektrých betalaktamáz (38).

Antibiotická třída tetracyklinů byla rozšířena v roce 2005 o nový preparát **tigecyklin**, v ČR registrovaný pod obchodním názvem Tygacil® s indikací k léčbě komplikované infekce kůže a měkkých tkání s vyloučením infekcí diabetické nohy a komplikované intraabdominální infekce s účinností proti multirezistentním acinetobakterům, bakteriím produkujícím ESBL, MRSA, VRE a většině anaerobů. V klinickém hodnocení ve srovnání s karbapenem, vankomycinem či aztreonamem vykazoval srovnatelnou účinnost (39). Přípravek je možné podat pouze formou parenterální infuze.

## Nové antibiotické léky, u kterých bylo požádáno o registraci

Úspěšně bylo skončeno klinické hodnocení fáze III s názvem IGNITE 2 hodnotící účinnost **eravacyklinu**, zástupce ze skupiny tetracyklinů, v léčbě komplikovaných infekcí močových cest. Předpokládá se, že společnost Tetrphase podá žádost o udělení registrace k FDA a EMA ještě tento rok jak pro perorální, tak parenterální použití (40).

Stejně tak bylo úspěšně ukončeno klinické hodnocení fáze III, které hodnotilo účinnost nového zástupce z antibiotické třídy makrolidů (fluoroketolidů), **solithromycin**, v léčbě mírně a středně závažné komunitní bakteriální pneumonie, který je vyráběn jak v perorální, tak v parenterální lékové formě. Se solithromycinem v současnosti probíhá klinické hodnocení fáze I u pediatrické populace, kdy se testuje bezpečnost a účinnost podání perorální suspenze. Dále se dokončuje klinické hodnocení fáze III, kdy je hodnocena účinnost solithromycinu u infekční uretritidy. Společnost Cempra plánuje se solithromycinem klinické hodnocení fáze I v indikaci protizánětlivý účinek u nealkoholické steatohepatitidy a chronické obstrukční plicní nemoci (41).

## Nové antibiotické léky v klinickém hodnocení fáze III

Sloučeniny s antimikrobiální účinností, které jsou v současnosti hodnoceny v rámci III. fáze

klinických hodnocení, jsou uvedeny v tabulce 2. V tabulce je zmíněna antibiotická třída, mechanismus účinku, typ bakterie a testovaná indikace.

## Výhled do budoucna ve vývoji nových antibiotik

Většina dosud používaných antibiotik byla produkována screeningem mikroorganismů, které lze kultivovat v laboratorních podmínkách, ale tento omezený zdroj kultivovatelných bakterií byl překonán v 60. letech 20. století. Tento směr vyhledávání a produkce nových molekul antibiotik byl nahrazen syntetickými přístupy, kdy byla objevena řada molekul, jejichž struktura byla odvozena od vůdčí molekuly a tím dala vzniknout bohatým třídám antibiotik, jako jsou například cefalosporiny a peniciliny. Objev dalších takových odvozených molekul ovšem často neřeší zásadní problém rezistence, případně rozšíření antibakteriálního spektra (42).

Velký potenciál se skrývá v bakteriích, které nelze snadno kultivovat v laboratorních podmínkách, které tvoří 99 % bakterií a představují tak nevyužitý zdroj pro vývoj a výzkum nových antimikrobiálních látek. Tým vědců z univerzity Northeastern objevil novou molekulu s antibakteriálním účinkem, **teixobactin**, za použití nové laboratorní metody kultivace bakterií v půdě pomocí izolace chip (iChip) (43). Bakterie rodu *Eleftheria terrae*, které produkují toto nové antibiotikum, totiž nelze kultivovat v běžných laboratorních podmínkách. Kultivace bakterií v půdě umožňuje vědcům vývoj zcela nových antibiotik, na něž není dosud vyvinuta rezistence.

Mechanismus účinku teixobactinu je založen na inhibici syntézy buněčné stěny. V prvním kroku působí navázáním na lipid II, mastnou molekulu, která je prekurzorem pro peptidoglykan. Lipid II je cílem také pro vankomycin. Vazba teixobactinu s lipidovými prekurzory inhibuje produkci peptidoglykanové stěny, což vede k lýze zranitelných bakterií (44).

Přestože máme v rámci klinických hodnocení nové molekuly s novými mechanismy působení, které jsou účinné vůči rezistentním bakteriím, je jen otázkou času, za jak dlouho bakterie na tyto nové preparáty vyvinou rezistenci. Pokud nezměníme způsob nahlížení na léčbu antibiotiky, brzy se můžeme dočkat, že nozokomiální infekce vyvolané bakteriemi produkujícími karbapenemázy nebude čím léčit, protože karbapenemy dnes představují jedinou možnost léčby multirezistentních ente-

robakterií. V rámci nemocničních zařízení se již dnes lze setkat s panrezistentními kmeny pseudomonád, acinetobakterů a *Escherichia coli*, kde jsou vyčerpány rezervy antibiotické léčby. Vzhledem k tomu, že rychlost zavádění nových molekul anti-

biotik do běžné klinické praxe je pomalejší než vývoj a šíření rezistence, nelze spoléhat na objevy nových molekul antibiotik. Jedinou možností, jak zpomalit vývoj rezistence, je racionální používání antibiotik a optimalizace dávkovacích režimů.

*Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT, projektem velké infrastruktury CZECRIN (Identifikační kód LM2015090) v rámci aktivity Projekty velkých infrastruktur pro VaVal.*

## LITERATURA

- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Path, X (1929), pp. 3–13.
- Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944; 55: 66–69.
- Kardos N, Demain AL. Penicillin: the medicine with the greatest impact on therapeutic outcomes. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2011; 92: 677–687.
- Tallman G, Brock J. Pipeline or pipe dream: New antibiotics for multidrug-resistant gram-negative bacilli. Infectious Disease News, 2013; 26: 40.
- Spellberg B, Shlaes D. Prioritized current unmet needs for antibacterial therapies. Clin. Pharmacol. Ther. 2014; 96: 151–153.
- Hestekamp T. Antibiotics Clinical Development and Pipeline. Curr Top Microbiol Immunol. 2015; Epub 2015 Jul 11.
- Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. Nature. 2011; 472: 32.
- So AD. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. Drug Resist. Updates. 2011; 14: 88–94.
- Boucher HW. 10x20 Progress- Development of new drugs active against gram negative bacilli: an update from the Infectious Disease of America. Clin Infect Dis. 2013; 56: 1685–1694.
- Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. The Journal of antibiotics. 2013; 66: 571–591.
- Zyvoxid® SPC, file:///D:/Users/270934/Downloads/zyvoxid-2-mg-ml-infuzni-roztok-spc%20(1).pdf, staženo 8. 4. 2016.
- Sivextro® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002846/WC500184802.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002846/WC500184802.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Hayden MK, Reyai K. Development of Daptomycin Resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microb. 2005; 23: 5285–5287.
- Cubicin® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000637/WC500036049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Altargo® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000757/WC500024409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000757/WC500024409.pdf).
- Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: A Ketolide Antibiotic for Treatment of Respiratory Tract Infections. Clin Infect Dis. 2005; 40: 1657–1664.
- Ketek® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000354/WC500041895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000354/WC500041895.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Difclir® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002087/WC500119705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Tupin A. The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into RNA polymerase catalytic site. EMBOJ. 2010; 29: 2527–2537.
- Haagsma AC. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with thst towards the eucaryotic homologue. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53: 1290–1292.
- Sirturo® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002614/WC500163209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Tisková zpráva z 30. 4. 2014 Otsuka Wins European Marketing Authorization for Delytba™ (delamanid), <http://www.businesswire.com/news/home/20140429006457/en/Otsuka-Wins-European-Marketing-Authorization-Delytba%E2%84%A2-delamanid#VdCfmxw9aR>, staženo 21. 9. 2015.
- Delytba® SPC, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002552/WC500166232.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002552/WC500166232.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Allington DR. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. Clinical Therapeutics. 2001; 23: 24–44.
- Synercid® SPC, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050748s008,050747s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050748s008,050747s008lbl.pdf), staženo 6. 4. 2016.
- Zeftera® SPC, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1448606619300.pdf>, staženo 6. 4. 2016.
- Tisková zpráva z 24. 6. 2010 – zamítnutí registrace přípravku Zeftera1 (ceftobiprol) [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/000883/WC500093966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000883/WC500093966.pdf), staženo 19. 11. 2015.
- Tisková zpráva, <http://www.basilea.com/chameleon/public/584f9d1e-4298-e47c-0475-a5e5e5288ded/582542>, staženo 6. 4. 2016.
- Tisková zpráva z 25. 2. 2015 Actavis Receives U.S. FDA Approval for AVYCAZ™ (CEFTAZIDIME-AVIBACTAM) <http://www.actavis.com/news/news/thomson-reuters/actavis-receives-u-s-fda-approval-for-avycz-ceft>. (staženo 6. 6. 2015).
- Durata Therapeutics Announces Preliminary, Topline Phase 3 clinical trial Results for Dalbavancin in the treatment of ABSSSI (Press release 25 February 2013) <http://www.duratherapeutics.com/news-media/press-releases/detail/7914/durata-therapeutics-announces-preliminary-topline-phase-3>, staženo 21. 8. 2015.
- Bouza E. Oritavancin: a novel lipoglycopeptide active against Gram positive pathogens including multiresistant strains. Int. J. Antimicrob Agents. 2010; 36: 401–407.
- Nannini EC. Telavancin for the treatment of hospital-acquired pneumonia: findings from the ATTAIN studies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012; 10: 847–854.
- Unidrox® SPC, <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC9418.pdf>.
- Furiex Receives Qualified Infectious Disease Product and Fast Track Designations from the U.S. Food and Drug Administration for Avarofloxacin (JNJ-Q2) (press release 25. 2. 2015) <http://www.businesswire.com/news/home/20130225006680/en/Furiex-Receives-Qualified-Infectious-Disease-Product-Fast>, staženo 21. 8. 2015.
- Tisková zpráva TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., <https://www.toyama-chemical.co.jp/eng/news/news1004e.html>, staženo 6. 4. 2016.
- Poole RM. Nemonoxacin: first global approval. Drugs. 2014; 74: 1445–1453.
- Nýč O. Potřeba a perspektivy nových antibiotik. Remed. 2007; 5: 476–480.
- Wang X, et al. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. Indian J Med Res. 2013; 138(6): 995–1002.
- Tygacil® SPC, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026127&tab=texts>, staženo 6. 4. 2016.
- Tetraphase Pharmaceuticals. FDA Awards Fast Track Status to Tetraphase Pharmaceuticals for IV and Oral Formulations of Eravacycline. (Press release, 2 April, 2014) <http://ir.tphase.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=837185> staženo 6. 4. 2016.
- Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Comparative In Vitro Susceptibilities of Human Mycoplasmas and Ureaplasmas to a New Investigational Ketolide, CEM-101 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009; 53: 2139–2141.
- Shlaes DM, Spellberg B. Overcoming the challenges to developing new antibiotics. Curr. Opin. Pharmacol. 2012; 112: 522–526.
- Nichols D, Cahoon N, Trakhtenberg EM, et al. Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of “uncultivable” microbial species”. Appl. Environ. Microbiol. 2010; 76: 2445–2450.
- Losee LL, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Nature. 2015; 517: 455–459.