

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA BAKTERIJSKIH OKUŽB

THE FUTURE OF BACTERIAL INFECTIONS TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marko.anderluh@ffa.uni-lj.si



1 UVOD

Protibakterijske učinkovine sodijo med najpomembnejša odkritja moderne medicine. Njihova uvedba je korenito spremenila zdravljenje bakterijskih okužb, omogočila razvoj sodobne kirurgije, transplantacijske medicine, intenzivne terapije in onkološkega zdravljenja ter bistveno podaljšala pričakovano življenjsko dobo prebivalstva (1). Kljub temu uspehu njihova učinkovitost zaradi vse hitrejšega razvoja protimikrobne odpornosti postaja vse bolj ogrožena. Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Orga-*

POVZETEK

Naraščajoča bakterijska odpornost predstavlja eno največjih groženj sodobni medicini in pomembno ogroža uspešnost zdravljenja bakterijskih okužb. Čeprav je bilo po letu 2010 odobrenih več novih protibakterijskih zdravil, večina predstavlja optimizacijo že uveljavljenih kemijskih razredov ali kombinacijo obstoječih protibakterijskih učinkovin z zaviralci mehanizmov odpornosti. Popolnoma novi mehanizmi delovanja ostajajo redki, razvoj novih učinkovin pa zaostaja za hitrostjo širjenja odpornosti bakterij na uveljavljene protibakterijske učinkovine. Hkrati se raziskave vse bolj usmerjajo v alternativne terapevtske pristope ali načine odkrivanja učinkovin, kot so umetna inteligenca pri odkrivanju učinkovin, bakteriofagna terapija, protivirulenčna zdravila, monoklonska protitelesa, antiadhezivna terapija, zaviranje bakterijskih izlivnih črpalk, mikrobiomsko usmerjeno zdravljenje, nanotehnologija in kombinirane terapije. Namen preglednega članka je predstaviti ključne razvojne smeri sodobnih protibakterijskih učinkovin in pristopov, oceniti njihove prednosti in omejitve ter osvetliti prihodnje trende, ki bodo pomembno vplivali na zdravljenje bakterijskih okužb v naslednjih desetletjih.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, bakterijska odpornost, β -laktamaze, gramnegativne bakterije, protibakterijske učinkovine, razvoj zdravil

ABSTRACT

The growing bacterial resistance represents one of the greatest threats to modern medicine and significantly compromises the success of bacterial infections treatment. Although several new antibacterial drugs have been approved since 2010, most represent optimization of already established chemical classes or combinations of existing antibacterial agents with inhibitors of resistance mechanisms. Completely new mechanisms of action remain rare, and the development of new agents lags behind the rate of spread of bacterial resistance. Research is increasingly focused on alternative therapeutic approaches or methods of drug discovery, such as artificial intelligence in drug discovery, bacteriophage therapy, antivirulence drugs, monoclonal antibodies,



antiadhesive therapy, inhibition of bacterial efflux pumps, microbiome-targeted therapy, nanotechnology and combination therapies. The purpose of this review article is to present the key development directions of modern antibacterial agents and approaches, assess their advantages and limitations, and shed light on future trends that will significantly impact the future treatment of bacterial infections.

KEY WORDS:

antibiotics, bacterial resistance, β -lactamases, Gram-negative bacteria, antibacterial agents, drug development

nisation, WHO) uvršča protimikrobno odpornost med največje javnozdravstvene grožnje 21. stoletja. Ocenjujejo, da je bilo leta 2019 z bakterijsko odpornostjo neposredno povezanih približno 1,27 milijona smrti, odpornost pa je pomembno prispevala k skoraj petim milijonom smrti po svetu (2). Poseben izziv za zdravljenje predstavljajo bakterije skupine ESKAPE, med katere uvrščamo *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* in predstavnike rodu *Enterobacter*. Te bakterije predstavljajo pogoste povzročitelje bolnišničnih okužb, zdravljenje okužb, ki jih povzročajo, pa je težavno zaradi številnih mehanizmov odpornosti, ki jih te bakterije razvijajo (3). Zato jih WHO uvršča med prednostne patogene, za katere je razvoj novih protibakterijskih zdravil najnujnejši (4).

Paradoks sodobnega razvoja protibakterijskih učinkovin je, da se je napredek molekularne biologije, z računalniki podprtega načrtovanja zdravilnih učinkovin in sintezne kemije močno pospešil, število novih razredov protibakterijskih učinkovin pa ostaja razmeroma skromno. Večina protibakterijskih učinkovin, odobrenih po letu 2010, temelji na izboljšavah že znanih farmakoloških razredov, medtem ko popolnoma novi mehanizmi delovanja ostajajo redki (5, 6). Razlogov za to je več in jih navajamo v nadaljevanju. Po drugi strani razvoj novih protibakterijskih učinkovin spremljajo pomembni ekonomski in regulatorni izzivi. Protibakterijske učinkovine se praviloma uporabljajo le kratek čas, zaradi načel odgovorne uporabe pa se nova zdravila namenoma uvajajo zadržano, kar zmanjšuje njihovo tržno vrednost in omejuje vlaganja farmacevtske industrije v tovrstne raziskave (7–9). V zadnjem desetletju se je zato področje razvoja zdravljenja bakterijskih okužb začelo pomembno spremenjati. Poleg razvoja novih protibakterijskih učinkovin se vse več pozornosti namenja alternativnim pristopom, kot so izboljšanje prehajanja protibakterijskih učinkovin v bakterijsko

celico, zaviranje mehanizmov odpornosti, odkrivanje novih bakterijskih tarč ter razvoj terapevtskih strategij, ki bakterij ne uničujejo neposredno (5, 6, 10).

Namen tega preglednega članka je ravno predstaviti te sodobne razvojne smeri protibakterijskih učinkovin in zdravil. Kratek pregled protibakterijskih učinkovin, odobrenih po letu 2010, služi kot izhodišče za razumevanje sodobnih raziskovalnih strategij. Osrednji poudarek članka je namenjen prihodnjim terapevtskim pristopom, ki bodo verjetno pomembno oblikovali zdravljenje bakterijskih okužb v prihodnjih desetletjih.

2 RAZVOJ PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN PO LETU 2010 – KAJ SMO DEJANSKO PRIDOBILI?

Med letoma 2010 in 2025 sta Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) ter Evropska agencija za zdravila (EMA) odobrili več kot dvajset novih protibakterijskih učinkovin oziroma njihovih kombinacij z zaviralci β -laktamaz (preglednica 1) (5, 10, 11). Prvi val novih odobritev je med letoma 2010 in 2015 zajemal predvsem izboljšane predstavnike že znanih razredov protibakterijskih učinkovin, kot so ceftarolin, dalbavancin, oritavancin, tedizolid in fidaxomicin (11). Čeprav so te učinkovine razširile terapevtske možnosti pri zdravljenju okužb z odpornimi grampozitivnimi bakterijami in okužb s *C. difficile*, njihovi mehanizmi delovanja večinoma niso predstavljali pomembnega konceptualnega premika glede na starejše predstavnike istih skupin. Naslednje obdobje razvoja je zaznamovalo uvajanje

KLJUČNA SPOROČILA

- Po letu 2010 je bilo razvitih več pomembnih protibakterijskih učinkovin, a približno 80 % novih učinkovin temelji na optimizaciji že znanih učinkovin; število učinkovin z novimi mehanizmi delovanja ostaja še vedno zelo omejeno.
- Razvoj se je v zadnjih letih usmeril v iskanje novih strategij za premagovanje odpornosti bakterij, izboljšanje prehajanja protibakterijskih učinkovin do tarč ter odkrivanje novih bakterijskih tarč.
- Že uveljavljene in bodoče strategije protibakterijske terapije presegajo paradigme klasičnih protibakterijskih učinkovin.

novih kombinacij β -laktamskih antibiotikov z zaviralci β -laktamaz, kot so ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, meropenem/vaborbaktam ter pozneje imipenem/cilastatin/relebaktam (12–16). Namen teh kom-

binacij je bil ponovno vzpostaviti učinkovitost obstoječih β -laktamov proti bakterijam, ki izražajo β -laktamaze ali karbapenemaze. Inovativnost tega pristopa se kaže predvsem v novih kemotipih zaviralcev β -laktamaz: avibaktam,

Preglednica 1: Protibakterijske učinkovine odobrene po letu 2010 (5, 6, 10–24).

Table 1: Antibacterial agents approved after 2010 (5, 6, 10–24).

Učinkovina	Razred	Primarna tarča	Glavne indikacije	Nov farmakološki razred
Ceftarolin	cefalosporin	penicilin-vezavni protein 2	MRSA, CAP	ne
Fidaksomicin	makrolid	RNA-polimeraza	Okužbe s <i>C. difficile</i>	delno
Bedakvilin	diarilkinolin	ATP-sintaza	TB	da
Dalbavancin	lipoglikopeptid	celična stena	ABSSSI	ne
Oritavancin	lipoglikopeptid	celična stena	ABSSSI	ne
Tedizolid	oksazolidinon	podenota ribosoma 50S	ABSSSI	ne
Ceftolozan/tazobaktam	cefalosporin + zaviralec β -laktamaz	celična stena	MDR Gram–	ne
Ceftazidim/avibaktam	cefalosporin + zaviralec β -laktamaz	celična stena	CRE	ne
Meropenem/vaborbaktam	karbapenem + zaviralec β -laktamaz	celična stena	CRE	ne
Imipenem/cilastatin/relebaktam	karbapenem + cilastatin + zaviralec β -laktamaz	celična stena	MDR Gram–	ne
Eravaciklin	tetraciklin/fluorociklin	podenota ribosoma 30S	zapletene abdominalne okužbe	ne
Omadaciklin	tetraciklin/aminometilciklin	podenota ribosoma 30S	CAP, ABSSSI	ne
Sareciklin	tetraciklin	podenota ribosoma 30S	akne	ne
Plazomicin	aminoglikozid	podenota ribosoma 30S	cUTI	ne
Cefiderokol	sideroforni cefalosporin	celična stena	MDR Gram–	da
Lefamulin	pleuromutilin	podenota ribosoma 50S	CAP	delno
Delafloksacin	fluorokinolon	DNA-giraza	ABSSSI	ne
Pretomanid	nitroimidazol	več tarč	MDR-TB	delno
Gepotidacin	trizaacenafitilen	DNA-giraza	gonoreja, UTI	da
Zoliflodacin	spiropirimidintrion	GyrB	gonoreja	da

Okrajšave: ABSSSI – akutne bakterijske okužbe kože in mehkih tkiv; CAP – zunajbolnišnična pljučnica; CRE – proti karbapenemu odporne enterobakterije; cUTI – zapletene okužbe sečil; Gram– – okužbe z gramnegativnimi bakterijami; GyrB – podenota B DNA-giraze; MDR – večkratno odporna; TB – tuberkuloza, UTI – okužbe sečil.

durlobaktam, relebaktam in vaborbaktam imajo za razliko od tazobaktama in starejših zaviralcev β -laktamaz popolnoma odstranjeno β -laktamsko strukturo (slika 1).

Pomemben napredek predstavljajo novi predstavniki tetraciklinov, kot so eravaciklin, omadaciklin in sareciklin, ter aminoglikozid plazomicin, ki so bili zasnovani z namenom premagovanja najpogostejših mehanizmov odpornosti proti starejšim predstavnikom teh skupin protibakterijskih učinkovin (17, 18). Med resnično inovativnimi učinkovinami izstopata predvsem cefiderokol, prvi sideroforni cefalosporin, ki za vstop v bakterijsko celico izkorišča transportne sisteme za železo (19), in bedakvilin, ki deluje na ATP-sintazo *M. tuberculosis* ter ima nov mehanizem delovanja protituberkuloznih zdravil po več kot štirih desetletjih (20). Kot učinkovino z novim mehanizmom delovanja velja omeniti še gepotidacin, prvega predstavnika razreda novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz (angl. *novel bacterial topoisomerase inhibitor*, NBTI), ki deluje kot zaviralec bakterijske DNA-giraze in topoizomeraze IV, a z vezavo na drugo vezavno mesto kot fluorokinoloni (21, 22). Zaradi tega ohranja aktivnost tudi proti številnim bakterijskim sevom, odpornim proti kinolonom. Indiciran je za zdravljenje nezapletene okužbe sečil in nezapletene urogenitalne gonoreje. Zoliflodacin je ravno tako zaviralec bakterijske DNA-giraze, a jo zavira preko vezave na ATP-azno podenoto DNA-giraze (GyrB), zaradi česar ima popolnoma nov mehanizem delovanja in je odobren za zdravljenje nezapletene gonoreje, povzročene z večkratno odpornimi sevi *N. gonorrhoeae* (23). Obe učinkovini predstavljata pomemben korak pri razvoju učinkovin z novimi mehanizmi delovanja (navkljub enaki tarči, kot jo imajo kinoloni), čeprav je njuna terapevtska uporaba trenutno omejena na specifične indikacije.

Pregled protibakterijskih učinkovin odobrenih po letu 2010 razkrije, da resnično novi mehanizmi delovanja ostajajo redki, razvojna dejavnost pa se je usmerila predvsem v premagovanje posameznih mehanizmov odpornosti in izboljšanje farmakokinetičnih lastnosti obstoječih učinkovin (5, 6, 24).

3 KAKO DANES RAZVIJAMO NOVE PROTIBAKTERIJSKE UČINKOVINE?

Razvoj vedno novih nizkomolekularnih protibakterijskih učinkovin z novimi mehanizmi delovanja bi nam sicer omogočal konstantno prednost v boju zoper bakterijsko odpornost, a ta razvoj žal zaostaja za razvojem bakterijske

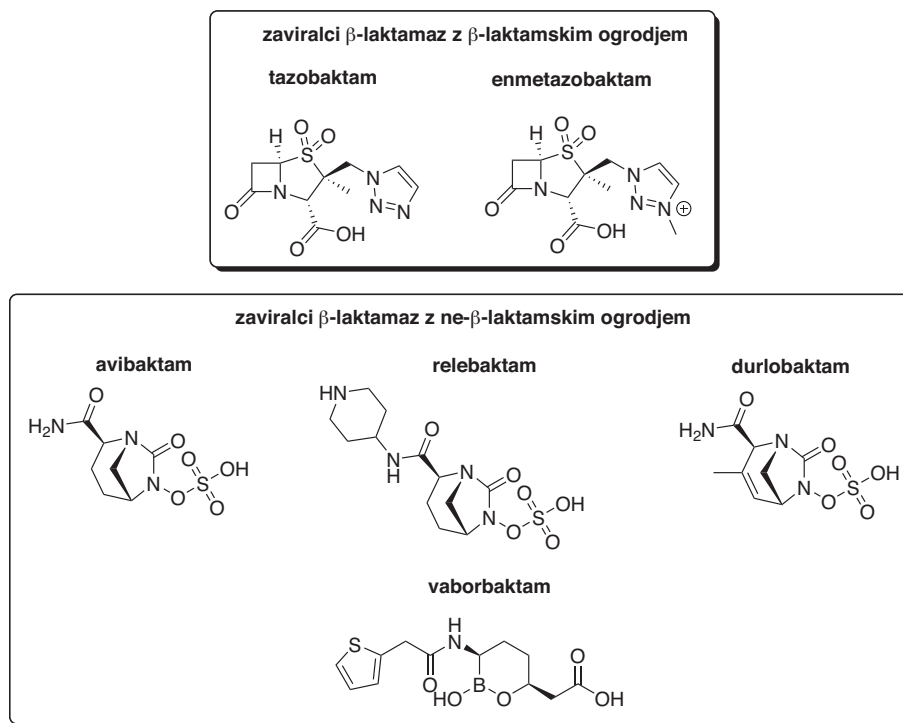
odpornosti. Zato se sodobni razvoj večinoma nizkomolekularnih protibakterijskih učinkovin vse bolj osredotoča na premagovanje ključnih mehanizmov bakterijske odpornosti. Med najpomembnejše raziskovalne smeri sodijo razvoj novih zaviralcev β -laktamaz, izboljšanje prehoda učinkovin skozi zunanjo membrano gramnegativnih bakterij, odkrivanje novih bakterijskih tarč, razvoj protimikrobnih peptidov, antiadhezivna terapija in zaviranje bakterijskih izlivnih črpalk (preglednica 2). Večina učinkovin, ki so danes v kliničnih preskušanjih, sledi eni od teh strategij (5, 6, 24, 25).

3.1 ZAVIRANJE β -LAKTAMAZ

β -laktamski antibiotiki ostajajo najpogostejše uporabljena skupina protibakterijskih učinkovin, vendar njihovo učinkovitost vse bolj omejuje nastanek bakterijskih β -laktamaz. Klasični zaviralci, kot sta klavulanska kislina in tazobaktam, niso učinkoviti proti številnim sodobnim encimom, zlasti karbapenemazam razredov A, C in D (karbapenemaze razredov A, C in D so serinske karbapenemaze, karbapenemaze razreda B pa so metalokarbapenemaze). Zato je bilo v zadnjem desetletju razvitih več novih zaviralcev β -laktamaz z razširjenim spektrom delovanja (preglednica 2). Avibaktam je prvi ne- β -laktamski zaviralec diazabiciklooktanskega tipa in učinkovito zavira številne β -laktamaze razredov A, C ter nekatere razreda D. V kombinaciji s cef-tazidimom predstavlja eno najpomembnejših terapevtskih možnosti pri okužbah z na karbapeneme odpornimi enterobakterijami. Podobno delujeta relebaktam in enmetazobaktam, medtem ko vaborbaktam kot boronski zaviralec učinkovito zavira predvsem serinske karbapenemaze razreda A (12–16). Poseben napredek predstavlja durlobaktam (ETX2514), ki je bil razvit posebej za zdravljenje okužb z večkratno odporno *A. baumannii* (25). V kombinaciji s sulbaktamom je pokazal pomembno klinično učinkovitost in predstavlja enega najobetavnejših novih pristopov proti temu patogenu (26).

3.2 PREMAGOVANJE ZUNANJE MEMBRANE GRAMNEGATIVNIH BAKTERIJ

Zunanja membrana gramnegativnih bakterij predstavlja eno najpomembnejših naravnih zaščit pred protibakterijskimi učinkovinami. Številne učinkovine svojih tarč sploh ne dosežejo v zadostnih koncentracijah, dodatno pa njihovo kopičenje zmanjšujejo bakterijske izlivne črpalke (27). Najpomembnejši primer uspešnega premagovanja te ovire je že



Slika 1: Strukturne formule novih zaviralcev β -laktamaz (12–16).

Figure 1: Structural formulas of new β -lactamase inhibitors (12–16).

omenjena učinkovina cefiderokol, prvi sideroforni cefalosporin (19). Molekula vsebuje sideroforno skupino, ki veže železo in izkorišča bakterijske prenašalne sisteme za njegov aktivni privzem. Ta t. i. "trojanski konj" omogoča učinkovitejši prehod učinkovine skozi zunanjo membrano tudi pri bakterijah z zmanjšano prepustnostjo porinov (29). Podobno strategijo uporabljajo tudi številni kandidati v zgodnjih fazah razvoja. Med njimi je SPR741, derivat polimiksina brez pomembnega neposrednega protibakterijskega delovanja, ki poveča prepustnost zunanje membrane in omogoča boljši vstop drugih učinkovin. Čeprav je razvoj še v klinični fazi, ta pristop predstavlja pomembno smer bodočih raziskav (30).

3.3 ISKANJE NOVIH BAKTERIJSKIH TARČ

Poleg izboljšanja dostopa protibakterijskih učinkovin do bakterijske celice ali podaljšanja njihove razpolovne dobe (z zaviralci β -laktamaz) raziskovalci intenzivno iščejo nove tarče. Nedavno objavljen pregled protibakterijskih učinkovin v različnih fazah kliničnih preskušanj razkrije, da je v razvoju nekaj učinkovin, ki delujejo na čisto nove tarče (31). Naju-

spešnejši primer takšne učinkovine predstavlja že omenjen bedakvilin, ki selektivno zavira ATP-sintazo *M. tuberculosis* in je pomembno izboljšal zdravljenje večkratno odporne tuberkuloze (20). Obetaven kandidat med učinkovinami z novimi tarčami je murepavadin, ciklični peptidomimetik in prvi selektivni zaviralec membranskega prenašalca LptD bakterije *P. aeruginosa* (32). Čeprav je bil njegov razvoj systemske farmacevtske oblike zaradi nefrotoksičnosti ustavljen, predvidevajo, da se je mogoče izogniti tej toksičnosti z ustreznimi strukturnimi spremembami učinkovine. Afabycin je zaviralec stafilokokne enoil-acil transportne proteinske reduktaze FabI, encima, ki omejuje hitrost v zadnji fazi biosinteze maščobnih kislin *S. aureus* (33). Afabycin razvijajo za bolnike z okužbo kosti ali sklepov, ki jo povzročajo izključno *Staphylococcus spp* in je zato ozkospektralen. Filamentni temperaturno občutljivi mutant Z (FtsZ) je esencialni protein za bakterijsko delitev celic in je potreben za nastanek septuma in kasnejšo delitev celic (34). TXA-709 (predzdravilo spojine TXA-7070) je zaviralec FtsZ v 1. fazi kliničnih preskušanj (35). Zaradi svojega posebnega kemijskega razreda, tarče in načina delovanja, se izogne navzkrižni odpornosti z drugimi protibakterijskimi učinkovinami. RG6319 je zaviralec encima

LepB (signalna peptidaza tipa 1) in ima protibakterijsko delovanje proti gramnegativnim bakterijam, kot je *Escherichia coli* (36). Omeniti velja, da signalne peptidaze tipa I grampozitivnih bakterij, kot je SpsB iz *S. aureus*, opravljajo podobno funkcijo in pričakuje se, da bodo nanje vplivali zaviralci LepB. Napredni klinični razvoj poteka tudi za učinkovine proti encimu DprE1, ki sodeluje pri sintezi celične stene mikobakterij. Med najobetavnejšimi predstavniki so BTZ043, OPC-167832 in TBA7371, ki so trenutno v kliničnih preskušanjih za zdravljenje tuberkuloze (37). Omeniti velja, da je veliko večje število kandidatov za zdravilne učinkovine z novimi tarčami v različnih predkliničnih fazah razvoja in ta pogosto poteka v akademskih ustanovah.

3.4 PROTIMIKROBNI PEPTIDI

Protimikrobni peptidi predstavljajo pomemben del prirojenega imunskega sistema številnih organizmov in zaradi hitrega porušena bakterijske membrane le redko povzročajo razvoj odpornosti (38). Poleg neposrednega poškodovanja membrane lahko nekateri peptidi zavirajo znotrajcelične tarče ali uravnavajo imunski odziv gostitelja, kar zmanjšuje verjetnost pojava odpornosti in jim omogoča širok spekter delovanja proti večkratno odpornim bakterijam. Zaradi teh lastnosti predstavljajo eno obetavnejših skupin netradicionalnih protimikrobnih učinkovin. V kliničnih preskušanjih najbolj razviti predstavniki so brilacidin, omiganan, iseganan in MX-594AN (39). Brilacidin je sintetični mimetik človeških defenzinov (endogeni pozitivno nabiti peptidi, ki v telesu delujejo kot naravni antibiotiki) in je v kliničnih raziskavah pokazal obetavne rezultate pri zdravljenju akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv. Velika težava protimikrobnih peptidov je njihova neobstojnost na proteaze in zato kratka razpolovna doba. Omiganan in iseganan sta bila razvita predvsem za lokalno uporabo, kjer je izpostavljenost sistemski razgradnji manjša. Kljub številnim prednostim razvoj peptidnih protibakterijskih učinkovin še vedno omejujejo njihova občutljivost za proteolitično razgradnjo, kratka razpolovna doba, potencialna toksičnost za gostiteljske celice, vezava na serumske proteine ter zahtevna in draga proizvodnja (40).

3.5 ANTIADHEZIVNA TERAPIJA

Za razliko od klasičnih protibakterijskih učinkovin, ki zavirajo rast bakterij ali jih uničujejo, antiadhezivne učinkovine preprečujejo začetni korak okužbe – pritrditev bakterij na površino gostiteljskih celic (41). Brez uspešne adhezije bak-

terije ne morejo učinkovito kolonizirati tkiva, tvoriti biofilmov ali vdreti v gostiteljske celice, zato jih organizem lažje odstrani z naravnimi obrambnimi mehanizmi. Takšna terapija ne povzroča neposrednega selekcijskega pritiska na preživetje bakterij, poleg tega pa praviloma manj vpliva na normalno mikrobioto, saj je usmerjen proti specifičnim virulentnim dejavnikom posameznih patogenov. Najnaprednejši predstavnik te skupine je GSK3882347, peroralno učinkovit antagonist bakterijskega lektina FimH za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, ki jih povzroča uropatogen *E. coli* (42). FimH je lektin na vrhu bakterijskih pilusov tipa 1, ki prepoznava manozilirane glikoproteine na površini urotelijskih celic in omogoča trdno pritrditev bakterij na epitelij mehurja. Ta interakcija predstavlja ključni začetni korak pri kolonizaciji sečil ter kasnejšem vdoru bakterij v epiteljske celice, kjer lahko nastanejo znotrajcelični bakterijski rezervoarji, odgovorni za ponavljajoče se okužbe. GSK3882347 z visoko afiniteto tekmuje za vezavno mesto na FimH in prepreči vezavo bakterije na uroepitelij, kar omogoči njeno odstranitev z urinom brez neposrednega baktericidnega delovanja.

3.6 ZAVIRANJE BAKTERIJSKIH IZLIVNIH ČRPALK

Bakterijske izlivne črpalke (angl. *efflux pumps*) predstavljajo enega najpomembnejših mehanizmov bakterijske odpornosti, saj aktivno izločajo protibakterijske učinkovine iz bakterijske celice in tako znižujejo njihovo znotrajcelično koncentracijo pod terapevtski prag. Posebej pomembne so pri gramnegativnih bakterijah, kjer sistemi iz družine RND (angl. *Resistance-Nodulation-Division*), kot so AcrAB-TolC pri *E. coli* in MexAB-OprM pri *P. aeruginosa*, prispevajo k večkratni odpornosti proti protibakterijskim učinkovinam (43). Zaradi njihove ključne vloge pri nastanku večkratne odpornosti predstavljajo izlivne črpalke privlačno tarčo za razvoj adjuvantnih učinkovin, ki bi ponovno vzpostavile občutljivost bakterij na že obstoječe protibakterijske učinkovine. Med najbolj raziskanimi eksperimentalnimi spojinami so fenilalanin-arginin β -naftilamid (PA β N), D13-9001 (ali ABI-PP, ki selektivno zavira sistem MexAB-OprM pri *P. aeruginosa*), ter novejši derivati piridopirimidinov, kinolinov in arilpiperazinov (44). Čeprav so številne spojine v predkliničnih raziskavah pokazale izrazito povečanje učinkovitosti fluorokinolonov, tetraciklinov, β -laktamov in zaviralcev DNA-giraze, njihov razvoj pogosto omejujejo toksičnost, nezadostna selektivnost, neugodne farmakokinetične lastnosti in možnost zaviranja človeških membranskih prenašalcev (43, 44).

Preglednica 2: Sodobne strategije razvoja novih protibakterijskih učinkovin (5, 6, 10–44).

Table 2: Modern strategies for the development of new antibacterial agents (5, 6, 10–44).

Razvojna strategija	Mehanizem delovanja	Primeri učinkovin	Stopnja razvoja
Zaviranje β -laktamaz	obnovitev učinkovitosti β -laktamskih antibiotikov z zaviranjem encimov, ki hidrolizirajo β -laktamski obroč	avibaktam, relebaktam, vaborbaktam, enmetazobaktam, durlobaktam (ETX2514)	omenjene so odobrene učinkovine; taniborbaktam in kseruborbaktam v poznih kliničnih preskušanjih
Izboljšanje prehoda skozi zunanjo membrano gramnegativnih bakterij	premagovanje zmanjšane prepustnosti porinov in aktivnega iznosa učinkovin	cefiderokol (sideroforni cefalosporin), SPR741	cefiderokol odobren; SPR741 v kliničnih preskušanjih
Iskanje novih bakterijskih tarč	razvoj protibakterijskih učinkovin z novimi mehanizmi delovanja	bedakvilin (ATP-sintaza), murepavadin (LptD), afabicin (FabI), TXA-709 (FtsZ), BTZ043, OPC-167832, TBA7371 (DprE1)	bedakvilin, gepotidacin in zoliflodacin odobreni; ostale učinkovine večinoma faza II–III
Razvoj protimikrobnih peptidov	neposredna destabilizacija bakterijske membrane ali imunomodulacija	brilacidin, omiganan, iseganan, MX-594AN	večinoma faza II–III
Antiadhezijska terapija	antagonizem na FimH, prepreči vezavo <i>E. coli</i> na urotelij	GSK3882347	faza I
Zaviranje bakterijskih izlivnih črpalk	neposredna vezava na črpalko - tekmovanje s substratom, motenje energijskega gradienta, destabilizacija sestavljanja kompleksa	fenilalanin-arginin β -naftilamid (PA β N), D13-9001	niso še v fazah kliničnih preskušanj

4 PROTIBAKTERIJSKE UČINKOVINE IN PRISTOPI PRIHODNOSTI

Hitro naraščanje bakterijske odpornosti je pokazalo, da zgolj klasični razvoj novih protibakterijskih učinkovin ne bo zadostoval za dolgoročno obvladovanje bakterijskih okužb. Raziskave se zato vse bolj usmerjajo v alternativne terapevtske pristope, katerih cilj ni nujno neposredno uničenje bakterije, temveč povečanje učinkovitosti gostiteljevega imunskega odziva, zmanjšanje bakterijske virulence, izboljšanje dostave zdravil ali uporaba novih tehnologij za odkrivanje protimikrobnih učinkovin, ki lahko vodi do popolnoma novih kemotipov (45–47). Takšne strategije imajo več potencialnih prednosti. Ker bakterije niso neposredno izpo-

stavljene močnemu selekcijskemu pritisku, naj bi bil razvoj odpornosti počasnejši kot pri klasičnih protibakterijskih učinkovinah. Poleg tega številni novi pristopi omogočajo bolj selektivno zdravljenje, ki manj poruši fiziološki mikrobiom in zmanjša pojav neželenih učinkov (45–47).

4.1 UMETNA INTELIGENCA SPREMINJA RAZVOJ PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Ena največjih sprememb na področju razvoja zdravil v zadnjih letih je uporaba umetne inteligence. Tradicionalno odkrivanje učinkovin je dolgotrajen in drag postopek z nizko verjetnostjo uspeha. Algoritmi strojnega učenja danes omogočajo analizo milijonov molekul in napovedovanje njihove protibakterijske



aktivnosti še pred sintezo. Prelomnico je predstavljalo odkritje halicina, prve protibakterijske učinkovine, identificirane z uporabo globokega učenja (48). Model je med več kot sto milijoni spojin prepoznal molekulo z izrazito učinkovitostjo proti številnim večkratno odpornim bakterijam, čeprav njena kemijska zgradba ni bila podobna nobeni znani protibakterijski učinkovini. Kmalu zatem je bil z uporabo podobnih metod odkrit še abaucin, selektivna protibakterijska učinkovina proti *A. baumannii*, enemu najbolj problematičnih predstavniku skupine ESKAPE (49). Vloga umetne inteligence danes presega zgolj iskanje novih molekul. Sodobni generativni modeli omogočajo načrtovanje kemijskih struktur z vnaprej določenimi lastnostmi, kot so boljša prepustnost skozi zunanjo membrano gramnegativnih bakterij, manjša toksičnost ali manjša verjetnost razvoja odpornosti. V kombinaciji s strukturnimi modeli proteinov, kot je AlphaFold, lahko umetna inteligenca bistveno pospeši odkrivanje novih bakterijskih tarč in optimizacijo učinkovin (48, 49).

4.2 BAKTERIOFAGI – PONOVI VZPON STARE IDEJE

Bakteriofagi so virusi, ki selektivno okužijo bakterijske celice. Čeprav so bili odkriti že v začetku 20. stoletja, je njihovo uporabo skoraj povsem izpodrinila antibiotična terapija. Zaradi vse večje odpornosti bakterij pa se zanimanje za bakteriofagno terapijo ponovno hitro povečuje (27). Njihova največja prednost je izjemna specifičnost. Posamezen bakteriofag praviloma okuži le eno ali nekaj sorodnih bakterijskih vrst, zato bistveno manj vpliva na normalni mikrobiom kot širokospektralne protibakterijske učinkovine. Poleg tega se bakteriofagi razmnožujejo na mestu okužbe, dokler so prisotne občutljive bakterije, kar predstavlja pomembno razliko od klasičnih zdravil (50). Klinično zanimanje je dodatno spodbudil primer uspešnega zdravljenja razsejane okužbe z večkratno odpornim sevom *M. abscessus* z gensko spremenjenimi bakteriofagi, objavljen leta 2019 (51). Čeprav je bakteriofagna terapija še vedno povezana z regulatornimi, proizvodnimi in imunološkimi izzivi, številna klinična preskušanja nakazujejo, da bo v prihodnosti pomembna dopolnitev antibiotičnega zdravljenja, predvsem pri okužbah z večkratno odpornimi bakterijami. Posebej obetaven razvoj predstavljajo CRISPR-fagi, pri katerih bakteriofagi dostavljajo sistem CRISPR-Cas neposredno v bakterijsko celico. Takšni sistemi omogočajo selektivno odstranjevanje genov za odpornost ali celo specifično uničenje posameznih bakterijskih sevov, ne da bi pri tem prizadeli preostali mikrobiom (27).

4.3 PROTIVIRULENČNE UČINKOVINE

Klasične protibakterijske učinkovine bakterije ubijejo ali zavrejo njihovo rast, kar ustvarja močan selekcijski pritisk na razvoj odpornosti. Protivirulenčne učinkovine sledijo drugačnemu konceptu – bakterij ne uničijo neposredno, temveč zmanjšajo njihovo sposobnost povzročanja bolezni (52). Tarče takšnih učinkovin vključujejo sisteme za znanje kvoruma (angl. *quorum sensing*), tvorbo biofilmov, sekrecijske sisteme tipa III in VI, adhezijske molekule (omenjeno v prejšnjem poglavju in v preglednici 2) ter bakterijske toksine. Ker bakterija ostane živa, naj bi bil selekcijski pritisk za razvoj odpornosti bistveno manjši kot pri klasičnih protibakterijskih učinkovinah (53). Čeprav večina protivirulenčnih učinkovin še ni dosegla poznih faz kliničnega razvoja, številne raziskave potrjujejo njihovo učinkovitost v eksperimentalnih modelih okužb. Posebej intenzivno se raziskujejo zaviralci zaznavanja kvoruma pri okužbah s *P. aeruginosa*, kjer pomembno zmanjšajo tvorbo biofilmov in povečajo občutljivost bakterij na protibakterijske učinkovine (53).

4.4 MONOKLONSKA PROTITELESA

Monoklonska protitelesa predstavljajo dobro uveljavljeno terapevtsko skupino pri zdravljenju raka in avtoimunskih bolezni, njihova uporaba pri bakterijskih okužbah pa je še razmeroma omejena. Namesto neposrednega delovanja na bakterijsko celico so usmerjena predvsem proti bakterijskim toksinom, adhezijskim molekulam ali drugim dejavnikom virulence (27). Prvo uspešno protibakterijsko monoklonsko protitelo je bezlotoksumab, namenjen preprečevanju ponovitve okužbe z bakterijo *C. difficile*. Protitelo nevtralizira toksin B in pomembno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem (54). Danes potekajo raziskave številnih novih monoklonskih protiteles proti toksinom *S. aureus*, *P. aeruginosa* in drugih pomembnih bolnišničnih povzročiteljev (27). Njihova največja prednost je visoka selektivnost in možnost uporabe pri bolnikih z največjim tveganjem za hude okužbe.

4.5 MIKROBIOMSKO USMERJENO ZDRAVLJENJE

Razvoj sekvenciranja naslednje generacije je pokazal, da protibakterijske učinkovine pomembno vplivajo na sestavo človeškega mikrobioma. Širokospektralne protibakterijske učinkovine lahko povzročijo dolgotrajno disbiozo, ki po-

večuje tveganje za ponovne okužbe, kolonizacijo z odpornimi bakterijami in druge neželene posledice. Zato se vse več raziskav usmerja v razvoj ozkospektralnih protibakterijskih učinkovin, ki ciljajo le izbrane povzročitelje okužb. Eden prvih uspešnih primerov je fidaksomicin, ki zaradi selektivnega delovanja proti *C. difficile* bistveno manj poruši črevesni mikrobiom kot vankomicin ter zmanjša pogostost ponovitve okužbe (55). Mikrobiomsko usmerjeno zdravljenje vključuje tudi razvoj živih bioterpentikov, presaditev fekalne mikrobiote ter uporabo probiotikov in prebiotikov kot dopolnilnih pristopov pri preprečevanju okužb (56). Čeprav so številni pristopi še v razvoju, postaja ohranjanje mikrobioma pomemben cilj sodobne protimikrobne terapije.

4.6 NANOTEHNOLOGIJA ZA CILJNO DOSTAVO PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Pomemben del razvoja v prihodnosti predstavlja tudi uporaba nanotehnologije za izboljšanje dostave protibakterijskih učinkovin. Nanodostavni sistemi omogočajo zaščito učinkovine pred razgradnjo, izboljšajo njeno farmakokinetiko ter povečajo koncentracijo zdravila na mestu okužbe (57). Najbolj raziskani so liposomi, polimerni nanodelci in kovinski nanomateriali. Liposomske formulacije lahko izboljšajo penetracijo protibakterijskih učinkovin v biofilme ter zmanjšajo sistemsko toksičnost, medtem ko na površini funkcionalizirani nanodelci omogočajo usmerjeno dostavo učinkovin neposredno do bakterijskih celic (57, 58). Posebej zanimive so raziskave večfunkcionalnih nanosistemov, ki združujejo protibakterijsko učinkovino, dodani protimikrobni peptid ali protivnetno učinkovino v enem dostavnem sistemu. Takšni sistemi bi lahko v prihodnosti omogočili bistveno učinkovitejšo zdravljenje kroničnih in biofilmskih okužb (58).

5 ZAKAJ RAZVOJ PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN ŠE VEDNO ZAOSTAJA?

Kljub naraščajoči grožnji protimikrobne odpornosti ostaja razvoj novih protibakterijskih učinkovin bistveno počasnejši od razvoja zdravil na številnih drugih terapevtskih področjih. Razlogi za zaostajanje so kompleksni in vključujejo znanstvene, tehnološke, ekonomske ter regulatorne dejavnike.

5.1 ZNANSTVENI IZZIVI RAZVOJA NOVIH PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Bakterije so skozi milijarde let evolucije razvile številne obrambne mehanizme, ki jim omogočajo preživetje v prisotnosti protimikrobnih učinkovin. Poleg encimske razgradnje antibiotikov z β -laktamazami uporabljajo tudi zmanjšano prepustnost zunanje membrane, aktivne izlivne črpalke ter mutacije tarčnih proteinov. Posebej zahtevne za razvoj novih zdravil so gramnegativne bakterije, pri katerih mora učinkovina premagati več zaporednih bioloških ovir z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi, preden doseže svojo tarčo (5). Dodatno težavo predstavlja dejstvo, da je večina »lahko dostopnih« bakterijskih tarč že bila izkoriščena. Iskanje novih tarč je zato vse zahtevnejše, saj mora biti izbrana tarča esencialna za preživetje bakterije, hkrati pa dovolj različna od človeških proteinov, da omogoča selektivno delovanje zdravilne učinkovine (46). Posledično se številni novi kandidati izkažejo za učinkovite *in vitro*, vendar ne dosežejo zadostne učinkovitosti ali selektivnosti v kompleksnem biološkem okolju okuženega organizma.

5.2 EKONOMSKI PARADOKS PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Protibakterijske učinkovine za farmacevtsko industrijo pogosto niso privlačna investicija. Za razliko od zdravil za kronične bolezni se protibakterijske učinkovine uporabljajo le nekaj dni ali tednov. Poleg tega načela odgovorne uporabe protibakterijskih učinkovin (angl. *antimicrobial stewardship*) zahtevajo, da se nova zdravila uporabljajo čim bolj omejeno, predvsem pri bolnikih z večkratno odpornimi okužbami. Takšna strategija je z javnozdravstvenega vidika nujna, vendar hkrati zmanjšuje prodajo novih zdravil (8). Posledica je izrazito neugodno razmerje med stroški razvoja in pričakovanimi prihodki. Ocenjuje se, da razvoj novega protibakterijskih učinkovin zahteva več milijard evrov vlaganj, medtem ko je pričakovana tržna vrednost pogosto bistveno nižja od vrednosti zdravil za onkologijo ali kronične presnovne motnje (5).

5.3 NOVI MODELI FINANCIRANJA

Zaradi tržnih neuspehov se v zadnjih letih vse več pozornosti namenja alternativnim modelom financiranja prodaje in razvoja protibakterijskih učinkovin. Tradicionalni model

temelji na količini prodanega zdravila, medtem ko novi pristopi poskušajo ločiti prihodke proizvajalca od dejanske porabe protibakterijskih učinkovin. Med najbolj obetavnimi so t. i. naročniški (angl. *subscription*) modeli, pri katerih zdravstveni sistemi proizvajalcem plačujejo letno nadomestilo za dostopnost nove protibakterijske učinkovine, ne glede na dejansko porabo. Takšne modele že preizkušata Združeno kraljestvo in Švedska (59). Pomembno vlogo imajo tudi mednarodne pobude, kot so CARB-X, GARDP, REPAIR in AMR Action Fund, ki podpirajo razvoj novih protimikrobnih učinkovin ter zmanjšujejo finančno tveganje raziskovalnih programov (60).

6 SKLEP

Zgodovina razvoja protibakterijskih učinkovin je pogosto predstavljena kot zgodba o neprestanem odkrivanju novih učinkovin. Vendar razvoj zadnjih dveh desetletij kaže, da prihodnost protimikrobnega zdravljenja verjetno ne bo temeljila zgolj na odkrivanju novih učinkovin. Prihodnji razvoj bo zato najbrž temeljil na drugačnih modelih odkrivanja učinkovin in integraciji različnih terapevtskih pristopov. Umetna inteligenca bo omogočala hitrejša odkrivanje novih molekul in tarč, bakteriofagna terapija bo nudila personalizirane možnosti zdravljenja večkratno odpornih okužb, protivirulene učinkovine bodo zmanjšale selekcijski pritisk za razvoj odpornosti, nanotehnologija pa bo izboljšala dostavo zdravil na mesto okužbe. Pomembno vlogo bodo imeli tudi monoklonska protitelesa, mikrobiomsko usmerjeno zdravljenje in različne oblike kombiniranih terapij. Verjetno je, da izraz »antibiotik« ali »protibakterijska učinkovina« v prihodnosti ne bo več označeval zgolj molekule, ki neposredno ubija bakterijo, temveč bo predstavljal del širšega nabora terapevtskih orodij, katerih skupni cilj bo učinkovito obvladovanje bakterijskih okužb ob hkratnem zmanjševanju razvoja odpornosti. Prihodnost zdravljenja bakterijskih okužb zato najbrž ne bo temeljila na eni sami revolucionarni učinkovini, temveč na povežovanju različnih tehnologij in terapevtskih pristopov. Uspešno obvladovanje protimikrobne odpornosti bo zahtevalo usklajeno sodelovanje raziskovalcev, farmacevtske industrije, regulatornih organov in zdravstvenih sistemov. Le s takšnim celostnim pristopom bo mogoče zagotoviti učinkovito zdravljenje bakterijskih okužb tudi za prihodnje generacije.

7 LITERATURA

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
3. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Res Int.* 2016;2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
5. Theuretzbacher U. The global resistance problem and the clinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23:491–508. doi: 10.1038/s41579-025-01169-8.
6. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, et al. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e01991-21. doi: 10.1128/AAC.01991-21.
7. Anderson M, Panteli D, van Kessel R, Mossialos E, et al. Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;33:100705. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100705.
8. Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outtersson K, Rex JH. Antibiotic development—economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:267–274. doi: 10.1038/s41579-019-0293-3.
9. Plackett B. Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature.* 2020;586:S50–S52. doi: 10.1038/d41586-020-02884-3.
10. Fernandes GFS, Kim SH, Dos Santos JL, Wang Y, Soudy C, Redmond J, Castagnolo D, Todd M. Antibacterial drug discovery: challenges and preclinical promises from synthetic small molecules. *Chem Soc Rev.* 2026;55(14):7853–7932. doi: 10.1039/d5cs00617a.
11. Deak D, Outtersson K, Powers JH, Kesselheim AS. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of U.S. Food and Drug Administration-approved antibiotics, 2010–2015. *Ann Intern Med.* 2016;165:363–372. doi: 10.7326/M16-0291.
12. Mystakelis H, Shields RK, Mathers AJ, Bergman Y, Munita JM, Cosgrove SE, Simner PJ, Tamma PD. Comparative evaluation of the activity of novel β -lactam antibiotics against difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *JAC Antimicrob Resist.* 2026;8(4):dlag138. doi: 10.1093/jacamr/dlag138.
13. Sorbera M, Chung E, Ho CW, Marzella N. Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. *Pharmacy&Therapeutics.* 2014;39(12):825–32.
14. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:788–799. doi: 10.1001/jama.2018.0438.

15. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem–vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther*. 2018;7:439–455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
16. Papp-Wallace KM, Barnes MD, Alsop J, Taracila MA, Bethel CR, Becka SA, van Duin D, Kreiswirth BN, Kaye KS, Bonomo RA. Relebactam Is a Potent Inhibitor of the KPC-2 β -Lactamase and Restores Imipenem Susceptibility in KPC-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e00174-18. doi: 10.1128/AAC.00174-18.
17. Lee YR, Burton CE. Eravacycline, a newly approved fluorocycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:807–811. doi: 10.1007/s10096-019-03590-3.
18. Satyaprasad B, Jayakumari S. Novel antimicrobial drugs omadacycline, sarecycline, eravacycline and plazomicin: a review. *Res J Pharm Technol*. 2021;14:1703–1710. doi: 10.5958/0974-360X.2021.00312.7.
19. Katsube T, Echols R, Arjona Ferreira JC, Krenz HK, Berg JK, Galloway C. Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacterial Infections: Pharmacokinetics and Safety in Subjects With Renal Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(5):584–591. doi: 10.1002/jcph.841.
20. Cox E, Laessig K. FDA approval of bedaquiline—the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(8):689–91. doi: 10.1056/NEJMp1314385.
21. Taylor SN, Morris DH, Avery AK, et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. *Clin Infect Dis*. 2018;67:504–512. doi: 10.1093/cid/ciy145.
22. Kolaric A, Anderlüh M, Minovski N. Two Decades of Successful SAR-Grounded Stories of the Novel Bacterial Topoisomerase Inhibitors (NBTIs). *J Med Chem*. 2020 Jun 11;63(11):5664–5674. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01738.
23. Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: An Oral Spiroimidinetrione Antibiotic for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. *ACS Infect Dis*. 2020;6(6):1332–1345. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00021.
24. Butler MS, Vollmer W, Goodall ECA, Capon RJ, Henderson IR, Blaskovich MAT. A Review of Antibacterial Candidates with New Modes of Action. *ACS Infect Dis*. 2024;10(10):3440–3474. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00218.
25. Al-Karmalawy AA, Al-Dakhil A, Ashour NA, Yousef TA, Mabrouk SS, Khatib AOA, Hawas SS. Designing the Next Generation of Antibiotics: Structure, SAR, and Strategy in Medicinal Chemistry (2000–2025). *Med Res Rev*. 2026; 1–51. doi: 10.1002/med.70053.
26. Papp-Wallace KM, McLeod SM, Miller AA. Durlibactam, a Broad-Spectrum Serine β -lactamase Inhibitor, Restores Sulbactam Activity Against *Acinetobacter* Species. *Clin Infect Dis*. 2023;76(Suppl 2):S194–S201. doi: 10.1093/cid/ciad095.
27. MacNair CR, Rutherford ST, Tan MW. Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(5):262–275. doi: 10.1038/s41579-023-00993-0.
28. Paterson DL. Antibacterial agents active against Gram-negative bacilli in phase I, II, or III clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024;33:327–341. doi: 10.1080/13543784.2024.2326028.
29. Müller JU, Eger E, Jana B, Schwabe M, Nurjadi D, Ma Y, Pirolo M, Guardabassi L, Schauer K. The hidden link between cefiderocol resistance and increased virulence in *Klebsiella pneumoniae*: insights from a transposon-directed insertion-site sequencing-based investigation. *Clin Microbiol Infect*. 2026;32(4):603–609. doi: 10.1016/j.cmi.2025.12.010.
30. Zurawski DV, Reinhart AA, Alameh YA, Pucci MJ, Si Y, Abu-Taleb R, Shearer JP, Demons ST, Tyner SD, Lister T. SPR741, an Antibiotic Adjuvant, Potentiates the In Vitro and In Vivo Activity of Rifampin against Clinically Relevant Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12):e01239-17. doi: 10.1128/AAC.01239-17.
31. Theuretzbacher U. Evaluating the innovative potential of the global antibacterial pipeline. *Clin Microbiol Infect*. 2025;(6):903–909. doi: 10.1016/j.cmi.2023.09.024.
32. Martin-Loeches I, Dale GE, Torres A. Murepavadin: a new antibiotic class in the pipeline. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):259–268. doi: 10.1080/14787210.2018.1441024.
33. Wittke F, Vincent C, Chen J, Heller B, Kabler H, Overcash JS, Leylaverigne F, Dieppois G. Afabicin, a First-in-Class Antistaphylococcal Antibiotic, in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Clinical Noninferiority to Vancomycin/Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(10):e00250-20. doi: 10.1128/AAC.00250-20.
34. Pradhan P, Margolin W, Beuria TK. Targeting the Achilles Heel of FtsZ: The Interdomain Cleft. *Front Microbiol*. 2021;12:732796. doi: 10.3389/fmicb.2021.732796.
35. Han H, Wang Z, Li T, Teng D, Mao R, Hao Y, Yang N, Wang X, Wang J. Recent progress of bacterial FtsZ inhibitors with a focus on peptides. *FEBS J*. 2021;288(4):1091–1106. doi: 10.1111/febs.15489.
36. Kadeřábková N, Mahmood AJS, Furniss RCD, Mavridou DAI. Making a chink in their armor: Current and next-generation antimicrobial strategies against the bacterial cell envelope. *Adv Microb Physiol*. 2023;83:221–307. doi: 10.1016/bs.ampbs.2023.05.003.
37. Shahin MI, Elyamani MA, Elsayi AE, Negmeldin AT, Naguib S, Safwat H, Abdel-Aziz HA, Eldehna WM. DprE1 inhibitors: An insight into the recent developments and synthetic approaches. *Eur J Pharm Sci*. 2025;209:107062. doi: 10.1016/j.ejps.2025.107062.
38. Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, Mackey V, Coy DH, He Q. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*. 2019;11(7):3919–3931.
39. Sadeeq M, Li Y, Wang C, Hou F, Zuo J, Xiong P. Unlocking the power of antimicrobial peptides: advances in production, optimization, and therapeutics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Apr 28;15:1528583. doi: 10.3389/fcimb.2025.1528583.
40. Ling G, Gao J, Zhang S, et al. Therapeutic peptide antibiotics in clinical development. *PLoS One*. 2014;9:e93216. doi: 10.1371/journal.pone.0093216.
41. Jiang X, Abgottsporn D, Kleeb S, Rabbani S, Scharenberg M, Wittwer M, Haug M, Schwardt O, Ernst B. Antiadhesion therapy for urinary tract infections—a balanced PK/PD profile proved to be key for success. *J Med Chem*. 2012;55(10):4700–13. doi: 10.1021/jm300192x.
42. Maddirala AR, Tamadonfar K, Pinkner JS, Sanick D, Hultgren SJ, Janetka JW. Discovery of Orally Bioavailable FmlH Lectin Antagonists as Treatment for Urinary Tract Infections. *J Med Chem*. 2024;67(5):3668–3678. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c02128.
43. Lutfi LL, Shaldam MA, Shaaban MI, Elshaer SL. Antimicrobial and Anti-Efflux Machinery of FDA-Approved Proton Pump Inhibitors and Vitamins Against *Klebsiella pneumoniae* and

- Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms*. 2025;13(6):1227. doi: 10.3390/microorganisms13061227.
44. Thakur V, Uniyal A, Tiwari V. A comprehensive review on pharmacology of efflux pumps and their inhibitors in antibiotic resistance. *Eur J Pharmacol*. 2021;903:174151. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174151.
 45. Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(5):275-285. doi: 10.1038/s41579-019-0288-0.
 46. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):371-87. doi: 10.1038/nrd3975.
 47. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, Gilmore BF, Hancock RE, Harper D, Henderson IR, Hilpert K, Jones BV, Kadioglu A, Knowles D, Ólafsdóttir S, Payne D, Projan S, Shaunak S, Silverman J, Thomas CM, Trust TJ, Warn P, Rex JH. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):239-51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
 48. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, MacNair CR, French S, Carfrae LA, Bloom-Ackermann Z, Tran VM, Chiappino-Pepe A, Badran AH, Andrews IW, Chory EJ, Church GM, Brown ED, Jaakkola TS, Barzilay R, Collins JJ. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*. 2020;180(4):688-702.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.021.
 49. Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, Chiappino-Pepe A, Syed SA, Fragis M, Rachwalski K, Magolan J, Surette MG, Coombes BK, Jaakkola T, Barzilay R, Collins JJ, Stokes JM. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol*. 2023;19(11):1342-1350. doi: 10.1038/s41589-023-01349-8.
 50. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219-232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
 51. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, Gilmour KC, Soothill J, Jacobs-Sera D, Schooley RT, Hatfull GF, Spencer H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730-733. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z.
 52. Allen RC, Popat R, Diggle SP, Brown SP. Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs? *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):300-8. doi: 10.1038/nrmicro3232.
 53. Kalia VC. Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol Adv*. 2013;31(2):224-45. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.004.
 54. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, Yacyshyn B, Kao D, Eves K, Ellison MC, Hanson ME, Guris D, Dorr MB. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649-656. doi: 10.1093/cid/ciy171.
 55. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-31. doi: 10.1056/NEJMoa0910812.
 56. Woodworth MH, Conrad RE, Haldopoulos M, Pouch SM, Babiker A, Mehta AK, Sitchenko KL, Wang CH, Strudwick A, Ingersoll JM, Philippe C, Lohsen S, Kocaman K, Lindner BG, Hatt JK, Jones RM, Miller C, Neish AS, Friedman-Moraco R, Karadkhele G, Liu KH, Jones DP, Mehta CC, Ziegler TR, Weiss DS, Larsen CP, Constantinidis KT, Kraft CS. Fecal microbiota transplantation promotes reduction of antimicrobial resistance by strain replacement. *Sci Transl Med*. 2023;(720):eabo2750. doi: 10.1126/scitranslmed.abo2750.
 57. Gao W, Thamphiwatana S, Angsantikul P, Zhang L. Nanoparticle approaches against bacterial infections. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2014;6(6):532-47. doi: 10.1002/wnan.1282.
 58. Ferreira M, Ogren M, Dias JNR, Silva M, Gil S, Tavares L, Aires-da-Silva F, Gaspar MM, Aguiar SI. Liposomes as Antibiotic Delivery Systems: A Promising Nanotechnological Strategy against Antimicrobial Resistance. *Molecules*. 2021;26(7):2047. doi: 10.3390/molecules26072047.
 59. Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:500-505. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00500-9.
 60. Beyer P, Cueni TB, Knox J, Riedl F. A research and development fund for new treatments for bacterial infections. *Bull World Health Organ*. 2020 Dec 1;98(12):822-822A. doi: 10.2471/BLT.20.282004.