

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Efektywność nowych antybiotyków w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc

The effectiveness of new antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia

Nikodem Trzcina, Joanna Wieczińska, Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii, Oddział Nauk Biomedycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

STRESZCZENIE

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP), definiowane jako ostra infekcja miąższu płucnego, nabyta poza szpitalami, jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji i zgonów, szczególnie wśród osób po 65. roku życia oraz z upośledzoną odpornością. Jest to duży problem ze względu na starzejące się społeczeństwa wielu krajów oraz występujące choroby współistniejące. Pomimo rozwoju metod diagnostycznych, u około połowy pacjentów z PZP, nie można ustalić etiologii, co podkreśla znaczenie leczenia empirycznego i zagrożenia związane z rosnącą antybiotykoopornością na dostępne preparaty. W ostatnich latach do leczenia PZP zostały dopuszczone nowe antybiotyki, co znacząco może poprawić możliwości empirycznego terapii tej choroby.

SŁOWA KLUCZOWE

pozaszpitalne zapalenie płuc, antybiotyki, lefamulina, delafloksacyna, omadacyklina, ceftobiprol.

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia (CAP), defined as acute pulmonary parenchymal infection acquired outside the hospital, remains one of the most common causes of hospitalization and death, especially among people over 65 and those with impaired immunity. This is a serious problem due to aging societies in many countries and comorbidities. Despite the development of diagnostic methods, in half of the patients with CAP, the etiology cannot be determined, which emphasizes the importance of empirical treatment and the risk of increasing antibiotic resistance to available preparations. In recent years, new antibiotics have been approved for the treatment of CAP, which may significantly improve the possibilities of empirical treatment of CAP.

KEY WORDS

community-acquired pneumonia, antibiotics, lefamulin, delafloxacin, omadacycline, ceftobiprole.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak, Zakład Immunopatologii, Oddział Nauk Biomedycznych,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, pok. 177, 90-752 Łódź,
e-mail: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl

WSTĘP

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) to jedna z najczęstszych infekcji dolnych dróg oddechowych, charakteryzująca się ostrą infekcją mięszu płucnego, nabyta poza szpitalami [1]. Często prowadzi do kaszlu, duszności, odkrztuszania płwociny, bólu w klatce piersiowej i wysokiej temperatury [2, 3]. Pozaszpitalne zapalenie płuc stanowi ogromne wyzwanie dla lekarzy i całego systemu ochrony zdrowia ze względu na trudności diagnostyczne w określeniu mikrobiologicznej etiologii [4]. Również z powodu zwiększającej się antybiotykooporności na istniejące preparaty, co znacząco utrudnia leczenie empiryczne, konieczne jest opracowywanie nowych terapii [5]. Adekwatność początkowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego jest krytycznym czynnikiem wpływającym na przebieg terapii i dalsze rokowanie. W przypadku nieskuteczności pierwotnej antybiotykoterapii wydłuża się czas hospitalizacji, co niesie za sobą większe koszty oraz zwiększa śmiertelność wśród pacjentów, szczególnie po 65. roku życia i z chorobami współistniejącymi. Generuje to potrzebę tworzenia skuteczniejszych antybiotyków, wywołujących mniej skutków ubocznych [6]. W tym przeglądzie opisano nowe, dopuszczone do użytku antybiotyki stosowane w leczeniu PZP.

EPIDEMIOLOGIA POZASZPITALNEGO ZAPALENIA PŁUC

Choć całkowita liczba zgonów z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych zmniejszyła się, porównując rok 2019 z 2000, to wciąż stanowią one czwartą przyczynę zgonów na świecie, zaraz po chorobie niedokrwiennej serca, udarze i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że w 2019 roku przyczyniły się one do śmierci blisko 2,6 mln osób [7]. Całkowita roczna zapadalność na PZP u dorosłych w Europie waha się od 1,54 do 1,7 na 1000 mieszkańców i wzrasta z wiekiem, najbardziej ≥ 65 lat, dlatego jest to poważny problem z uwagi na starzenie się społeczeństw w wielu krajach. Zwiększone ryzyko rozwoju PZP występuje również w przypadku płci męskiej oraz u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych, padaczką, otępieniem, dysfagią, HIV, przewlekłą chorobą nerek lub wątroby [2, 8, 9]. Koszty związane z leczeniem zapalenia płuc w Stanach Zjednoczonych w 2011 roku wyniosły 10,6 mld dolarów [3].

ETIOLOGIA

Pozaszpitalne zapalenie płuc definiowane jest jako zapalenie płuc nabyte poza szpitalem przez osobę z prawidłowo działającym układem odpornościowym. Należy je odróżnić od szpitalnego zapalenia płuc, które pojawia się po ponad 48 godzinach od przyjęcia do szpitala lub w ciągu 3 miesięcy od wypisu [9]. Rozróżnienie to jest szczególnie istotne ze względu na odmienną etiologię wywołujących zapalenie płuc w warunkach pozaszpitalnych i szpitalnych. Zakażenia powstające w szpitalach mogą obejmować więcej lekoopornych patogenów w porównaniu z zakażeniami nabytymi poza nimi [1]. Pomimo szeroko zakrojonych badań, u około połowy pacjentów hospitalizowanych z powodu PZP czynnik sprawczy nie został ustalony [2, 9–11].

Etiologia PZP ewoluowała od początku ery antybiotyków, ale *Streptococcus pneumoniae* jest wciąż jego najczęstszą przyczyną [8, 9], choć częstość występowania tej bakterii na przestrzeni lat się zmniejszyła [4, 10]. Występuje ona z większą częstością w Europie w porównaniu ze Stanami Zjednoczonymi [4, 10]. *Haemophilus influenzae* był drugą najczęstszą przyczyną, ale istotne były także *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, w tym *Klebsiella*, *Pseudomonas* i *Moraxella*, a wszystkie inne bakterie izolowano znacznie rzadziej. Wśród tzw. bakterii „atypowych” dominowały *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* i *Coxiella burnetii*. Częstość występowania wszystkich bakterii jako przyczyn PZP uległa redukcji, ponieważ przy rutynowym stosowaniu testów łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) do wykrywania wirusów zwiększyła się liczba przypadków o ustalonej etiologii. Wirusy układu oddechowego identyfikowano w około 30% przypadków PZP, przy znacznych wskaźnikach koinfekcji wirusowo-bakteryjnej [2, 4, 9–11].

LECZENIE

Najnowsze wytyczne zalecają, po rozpoznaniu PZP, leczenie empiryczne oparte na antybiotykach przeciw najbardziej powszechnym typowym i atypowym patogenom, odzwierciedlającym dominującą, lokalną epidemiologię i profile oporności drobnoustrojów [9, 12]. Terapia powinna uwzględniać ciężkość i liczbę objawów oraz występowanie chorób współistniejących i czynników ryzyka [6]. Do niedawno zatwierdzonych preparatów skutecz-

nych przeciwko szerokiej etiologii PZP należą: lefamulina, delafloksacyna, omadacyklina i ceftobiprol.

LEFAMULINA

Na rynku funkcjonuje pod nazwą Xenleta. Została opracowana przez Nabriva Therapeutics i dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) 19 sierpnia 2019 roku [13] oraz przez European Medicines Agency (EMA) na terenie Unii Europejskiej 27 sierpnia 2020 roku [14]. Jest wysoce aktywnym, półsyntetycznym związkiem, należącym do pleuromutylin. Lefamulina, wiążąc się z centrum transferazy peptydylowej podjednostki 50S rybosomu, hamuje syntezę białek bakteryjnych, co zapobiega namnażaniu się bakterii i prowadzi do ich śmierci. Tworzy ona 4 wiązania wodorowe w miejscu aktywnym, aby umożliwić prawidłowe pozycjonowanie tRNA w miejscach A i P rybosomu [15].

Lefamulina wykazała wysokie wskaźniki odpowiedzi na PZP wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* oraz przez atypowe patogeny, takie jak *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* i *L. pneumophila* [16]. Dane te potwierdzają wcześniejsze badania *in vitro*, wykazujące aktywność lefamuliny wobec typowych i atypowych patogenów PZP, przy czym na jej aktywność nie wpływała oporność na inne klasy antybiotyków [17].

Skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii lefamuliną w porównaniu z moksyflokscyną ± linezolidem w leczeniu PZP oceniono w globalnych, prospektywnych, podwójnie ślepych, podwójnie pozorowanych badaniach fazy 3 typu *noninferiority* LEAP 1 i LEAP 2 (*Lefamulin Evaluation Against Pneumonia*) [16, 18]. LEAP 1 przeprowadzono u 551 dorosłych z PZP klasy ryzyka PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*) \geq III, przy czym wyższe numery klas wskazują na większe ryzyko zgonu. Pacjentów losowo przydzielono do grupy dożylnie otrzymującej lefamulinę (150 mg co 12 godzin przez 5–7 dni) lub moksyflokscynę (400 mg co 24 godziny przez 7 dni), z możliwością późniejszego podawania doustnego. Jeśli podejrzewano *S. aureus* oporny na metycylinę (MRSA), do lefamuliny lub moksyflokscyny dodawano odpowiednio linezolid lub placebo [14]. W LEAP 2 wzięło udział 738 dorosłych z klasą ryzyka PORT II–IV, których losowo przydzielono do grupy doustnie otrzymującej lefamulinę (600 mg co 12 godzin przez 5 dni) lub moksyflokscynę (400 mg co 24 godzin przez 7 dni) [18].

W obu badaniach pierwszorzędownymi punktami końcowymi skuteczności były: wczesna odpowiedź kliniczna (*early clinical response* – ECR) 96 \pm 24 godziny po podaniu pierwszej dawki w populacji ITT (*intent-to-treat*, wszyscy zrandomizowani pacjenci) oznaczająca poprawę w zakresie co najmniej 2 objawów PZP (ból

w klatce piersiowej, częstość i nasilenie kaszlu, ilość i jakość płwociny, duszności) i brak pogorszenia żadnego z nich oraz ocena odpowiedzi klinicznej przez badacza (*investigator assessment of clinical response* – IACR), określana na podstawie testu wyleczenia (*test of cure* – TOC) 5–10 dni po ostatniej dawce w populacji mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) i CE (*clinically evaluable*, pacjenci, którzy nie wykazali nieokreślonej odpowiedzi klinicznej; przyjmowali badany lek przez co najmniej 48 godzin; nie przyjmowali innego antybiotyku aktywnego przeciwko patogenom PZP) zdefiniowana jako ustąpienie lub poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych PZP, na tyle, że nie była potrzebna dodatkowa terapia przeciwbakteryjna. Wskaźniki wyleczeń w LEAP 1 były podobne dla lefamuliny i moksyflokscyny pod względem: ECR [odpowiednio 87,3% vs 90,2%; 95% przedział ufności (CI)] i IACR (w mITT, 81,7% vs 84,2% oraz w CE 86,9% vs 89,4%; 95% CI) [16]. W LEAP 2 skuteczność obu leków również była podobna: wskaźnik ECR w populacji ITT wyniósł dla lefamuliny i moksyflokscyny tyle samo (90,8%; 97,5% CI), a IACR w populacji mITT (87,5% vs 89,1%; 97,5% CI) oraz w populacji CE w TOC (89,7% vs 93,6%; 97,5% CI) [18]. Lefamulina nie była mniej skuteczna od moksyflokscyny, wykazywała silne działanie i wysokie wskaźniki odpowiedzi klinicznej u dorosłych z PZP przeciwko najczęstszym typowym i atypowym patogenom PZP, w tym szczepom lekoopornym i infekcjom wielobakteryjnym [16, 18].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych (*treatment emergent adverse events* – TEAE) w LEAP 1 wyniosła 38,1% dla lefamuliny i 37,7% dla moksyflokscyny, przy czym większość była łagodna lub umiarkowana. Najczęściej występowały: hipokaliemia, nudności, bezsenność i ból w miejscu infuzji (każdy u 2,9% pacjentów) u pacjentów otrzymujących lefamulinę oraz biegunka (7,7%) u pacjentów przyjmujących moksyflokscynę [16]. W LEAP 2 częstość występowania TEAE wyniosła 32,6% dla lefamuliny i 25% dla moksyflokscyny. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występowały: biegunka (12,2%) i nudności (5,2%) u pacjentów otrzymujących lefamulinę oraz nudności (1,9%), ból głowy (1,6%) i zakażenie dróg moczowych (1,6%) u pacjentów przyjmujących moksyflokscynę [18].

DELAFLOKSACYNA

Lek ten został opracowany przez Melinta Therapeutics i zatwierdzony do użytku w Stanach Zjednoczonych 24 października 2019 roku pod nazwą Baxdela [19, 20] oraz jako Quofenix w Unii Europejskiej 16 grudnia 2019 roku [21]. Należy do grupy antybiotyków zwanych flu-

orochinolonami i ma charakter anionowy. Delafloksacyna hamuje podstawowe enzymy bakteryjne: gyrazę DNA (topoizomerazę II) i topoizomerazę IV, zaburzając replikację, transkrypcję, naprawę i rekombinację DNA bakterii, przez co bakterie nie mogą się rozmnażać [20].

Delafloksacyna wykazała *in vitro* aktywność i skuteczność kliniczną przeciwko: *S. pneumoniae*, *S. aureus* wrażliwym na metycylinę (MSSA), *E. coli*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* i *M. pneumoniae* [21]. Wykazywała również 16-krotnie większą aktywność niż moksyflokscyna wobec wszystkich patogenów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych [22].

Skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii delafloksacyną w porównaniu z moksyflokscyną oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym porównawczo, wielośrodkowym, globalnym badaniu fazy 3 DEFINE-CABP. Wzięło w nim udział 859 dorosłych z klasą ryzyka PZP PORT \geq II, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy dożylnie otrzymującej: delafloksacynę (300 mg co 12 godzin) lub moksyflokscynę (400 mg co 24 godziny) z możliwością przejścia na leczenie doustne. Całkowity czas leczenia wynosił 5–10 dni. Jeśli wykryto MRSA, pacjentowi można było podawać linezolid (600 mg co 12 godzin) zamiast moksyflokscyny [22].

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było ECR, definiowane jako poprawa co najmniej 2 objawów PZP (ból w klatce piersiowej, częstość i nasilenie kaszlu, ilość i jakość płwociny, duszności) i brak pogorszenia żadnego z nich. Wartości te były podobne dla delafloksacyny i moksyflokscyny (odpowiednio 88,9% vs 89%; 95% CI) we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem pacjentów z POChP lub astmą, u których delafloksacyna była znacznie skuteczniejsza (93,4% vs 76,8%; 95% CI). Efektywność delafloksacyny została poparta drugorzędowymi punktami końcowymi, określonymi jako ECR połączone z poprawą oraz brakiem pogorszenia we wszystkich ocenach parametrów życiowych w populacji ITT, które znacząco faworyzowały delafloksacynę nad moksyflokscyną (52,7% vs 43%; różnica 9,7%; 95% CI). Oceniono również wskaźniki sukcesu klinicznego w TOC, które były porównywalne, niezależnie od populacji, stratyfikacji lub podgrupy dla delafloksacyny i moksyflokscyny (90,5% vs 89,7%; 95% CI). Delafloksacyna wykazała równoważność z moksyflokscyną oraz była dobrze tolerowana i skuteczna przeciwko patogenom Gram-dodatnim, Gram-ujemnym i atypowym [22].

Ogółem TEAE wystąpiło u 30,5% pacjentów w grupie przyjmującej delafloksacynę i 26,2% w grupie otrzymującej moksyflokscynę. Spośród nich 15,2% dla delafloksacyny i 12,6% dla moksyflokscyny uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z badanym lekiem, a wskaźnik przerwania leczenia wyniósł 2,1% z powodu powiązanych TEAE. Większość z nich miała łagodne nasilenie. Najczę-

ściej występowały: biegunka (3,7%) i zwiększona aktywność aminotransferaz (2,6%) dla delafloksacyny oraz biegunka (3%) i ból głowy (2,3%) dla moksyflokscyny [22].

OMADACYKLINA

Lek sprzedawany pod marką Nuzyra przez Paratek Pharmaceuticals został dopuszczony do użytku przez FDA 2 października 2018 roku. Jest nowym antybiotykiem aminometylocyklinowym, należącym do klasy tetracyklin. Omadacyklina wiąże się z podjednostką 30S rybosomu, blokując syntezę białek [23].

Preparat wykazywał *in vitro* aktywność przeciwko typowym patogenom wywołującym PZP: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, oraz atypowym patogenom: *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* [24].

W podwójnie ślepy, podwójnie pozorowanym, randomizowanym badaniu OPTIC (*Omadacycline for Pneumonia Treatment in the Community*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii omadacykliną z moksyflokscyną w leczeniu PZP. W badaniu wzięło udział 770 dorosłych z klasą ryzyka PORT II–IV, którzy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej dożylnie przez 7–14 dni: omadacyklinę (100 mg co 12 godzin w dwóch dawkach, następnie 100 mg co 24 godziny, z możliwością przejścia na 300 mg przyjmowane doustnie co 24 godziny po \geq 3 dniach) lub moksyflokscynę (400 mg co 24 godziny, z możliwością przejścia na 400 mg przyjmowane doustnie co 24 godziny po co najmniej 3 dniach) [24].

Skuteczność omadacykliny określał pierwszorzędowny punkt końcowy, jakim było ECR, definiowane jako przeżycie z poprawą o \geq 1 punkt (w 4-punktowej skali) w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku co najmniej 2 objawów PZP (ból w klatce piersiowej, częstość i nasilenie kaszlu, ilość i jakość płwociny, duszności) i bez pogorszenia innych objawów PZP, oceniane po 72–120 godzinach od pierwszej dawki leku w populacji ITT. ECR wykazało nie mniejszą skuteczność omadacykliny w porównaniu z moksyflokscyną (odpowiednio 81,1% vs 82,7%; 95% CI). Drugorzędowymi punktami końcowymi było IACR określone 5–10 dni od ostatniej dawki leku w populacji ITT i CE, zdefiniowane jako przeżycie z ustąpieniem lub poprawą objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia w takim stopniu, że dalsza terapia przeciwbakteryjna nie była potrzebna. Wskaźniki te były podobne w obu populacjach (w ITT 87,6% vs 85,1% oraz w CE 92,9% vs 90,4%; 95% CI). W mikrobiologicznej populacji ITT, czyli u pacjentów, u których określono patogen sprawczy, wskaźniki odpowiedzi klinicznej w ocenie po leczeniu dla omadacykliny i moksyflokscyny wynosiły odpowiednio 89,2% vs 87,4% (95% CI). Wyniki skuteczności były spójne w populacjach objętych analizą, klasach ryzyka PORT i patogenach sprawczych [24].

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa omadacykliny był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa klasy tetracyklin. TEAE wystąpiły u 41,1% pacjentów z grupy przyjmującej omadacyklinę i u 48,5% z grupy otrzymującej moksyflokscynę. Najczęściej pojawiały się: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,7%) i nadciśnienie (3,4%) w grupie przyjmującej omadacyklinę oraz biegunka (8%) i nudności (5,4%) w grupie otrzymującej moksyflokscynę [24].

CEFTOBIPROL

Lek pod nazwą Zevtera został dopuszczony do leczenia PZP w Polsce 19 stycznia 2018 roku oraz w 13 innych krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego [25, 26]. Należy do klasy cefalosporyn 5. generacji. Ma działanie bakteriobójcze poprzez wiązanie się z białkami wiążącymi penicylinę (PBP) i hamowanie aktywności transpeptydazy, która jest niezbędna do syntezy warstwy peptydoglikanu ścian komórkowych, co zakłóca ich syntezę, hamując wzrost komórek, i ostatecznie prowadzi do śmierci bakterii [27].

Ceftobiprol wykazywał aktywność mikrobiologiczną przeciwko głównym patogenom bakteryjnym wywołującym PZP: *S. pneumoniae*, w tym opornym na penicylinę, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* oraz *S. aureus*, w tym MRSA [27, 28].

Skuteczność i bezpieczeństwo ceftobiprołu w porównaniu z ceftriaksonem oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 638 dorosłych z PZP wymagających hospitalizacji. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci leczeni przeciwdrobnoustrojowo w ciągu ostatnich 3 dni (chyba że byli oporni na terapię) oraz z PZP wywołanym atypowymi bakteriami. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy dożylnie otrzymującej: ceftobiprol (500 mg co 8 godzin) lub ceftriakson (2 g co 24 godziny), po stratyfikacji wg klasy ryzyka PORT (< IV i ≥ IV). Jeśli podejrzewano zakażenie MRSA, do ceftobiprołu dodawano placebo lub linezolid 600 mg co 12 godzin do ceftriaksonu. Jeżeli po 3. dniu pacjenci spełniali kryteria stabilności, mogli przejść na cefuroksym stosowany doustnie (500 mg co 12 godzin). Czas terapii wynosił 7 dni (minimum 3 dni leczenia dożylnego), z możliwością wydłużenia do 14 dni [28].

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek wyleczeń klinicznych podczas wizyty TOC w populacji CE i ITT, definiowany na podstawie ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych PZP lub takiej poprawy, że dalsza terapia przeciwbakteryjna nie była konieczna, i poprawa lub brak niekorzystnych zmian w wynikach na radiogramie klatki piersiowej. Wyniki te były równoważne między grupą leczoną ceftobipolem

i ceftriaksonem odpowiednio 86,6% i 87,4% (95% CI) w populacji CE oraz 76,4% i 79,3% (95% CI) w populacji ITT. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, jakim było wyleczenie kliniczne u pacjentów klasy ryzyka PORT ≥ IV, odsetek wyleczeń wyniósł dla ceftobiprołu i ceftriaksonu 90,2% i 84,5% w porównaniu z 85,6% i 88,3% dla pacjentów klasy ryzyka PORT < IV. Drugorzędnym punktem końcowym była również eradykacja mikrobiologiczna, zdefiniowana jako „brak wzrostu” potencjalnego patogenu z próbki układu oddechowego, określana podczas TOC, która wyniosła dla ceftobiprołu i ceftriaksonu w populacji ME 88,2% i 90,8% (95% CI). Analizy podgrup wykazały, że u osób, które przeszły na cefuroksym stosowany doustnie, wskaźniki eradykacji mikrobiologicznej były istotnie niższe w przypadku ceftobiprołu niż ceftriaksonu (89% vs 100%) [28].

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem wyniosła 36% w grupie przyjmującej ceftobiprol i 26% w grupie otrzymującej ceftriakson (95% CI). Najczęściej występowały: nudności, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i reakcje w miejscu infuzji (każdy u 7% pacjentów) w grupie leczonej ceftobipolem oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (7%) i reakcje w miejscu infuzji (5%) w grupie leczonej ceftriaksonem [28].

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich 5 lat do leczenia PZP zostało dopuszczonych tylko kilka nowych antybiotyków. Mają one na celu poprawić możliwości empirycznego leczenia PZP. Mimo to problemem nadal jest zbyt niska identyfikacja czynników sprawczych, co zmusza lekarzy do leczenia pacjentów antybiotykami przeciwko najbardziej prawdopodobnym patogenom na danym obszarze, przy czym *S. pneumoniae* jest wciąż najczęstszą przyczyną PZP [10]. Aby poprawić skuteczność takiego leczenia, terapia przeciwdrobnoustrojowa musi zwalczać różne etiologie PZP, zwłaszcza patogeny odporne na antybiotyki.

Opisane antybiotyki działają przeciwko szerokiemu spektrum patogenów wywołujących PZP. W przedstawionych badaniach wykazały one nie mniejszą skuteczność niż ich odpowiedniki [16, 18, 22, 24, 28]. Antybiotyki te były ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów z PZP, przy czym większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oceniano jako łagodne lub umiarkowane. Lefamulina stanowi empiryczną monoterapię dożylną i doustną, która zapewnia ukierunkowane działanie przeciwdrobnoustrojowe przeciwko najbardziej rozpowszechnionym patogenom PZP, przy czym wykazano jej nie mniejszą skuteczność w porównaniu z moksyflokscyną. Oba rodzaje leczenia były ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane [16, 18]. Delaflokscyna rozszerza zakres

opcji dostępnych w leczeniu PZP i chociaż konieczne są dalsze badania, jest ona potencjalnie przydatną opcją dla pacjentów z POChP lub astmą [22]. Omadacyklina jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania, a jej bezpieczeństwo było podobne do starszych tetracyklin [24]. Dane kliniczne z dużego badania fazy 3. wykazały nie mniejszą skuteczność ceftobiprolu w porównaniu z dużymi dawkami ceftriaksonu w leczeniu PZP wymagającego hospitalizacji. Należy jednak pamiętać, że do badania nie zostały włączone osoby z atypową etiologią PZP [28].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Rogan M. Respiratory Infections, Acute. *International Encyclopedia of Public Health* 2008; 556-561.
- Lim WS. Pneumonia – Overview. *Encyclopedia of Respiratory Medicine* 2022; 185-197.
- Pfuntner A, Wier LM, Steiner C. Costs for Hospital Stays in the United States, 2011. Agency for Healthcare Research and Quality; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179289/> (accessed 23.03.2023).
- Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of *Pneumococcus*. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1736-44.
- Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. World Health Organization; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12> (accessed 23.03.2023).
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
- Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. World Health Organization; <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> (accessed 23.03.2023).
- Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013; 68: 1057-65.
- Ewig S, Höffken G, Kern WV, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 2016; 70: 151-200.
- Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia* 2020; 12: 11.
- Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 817-23.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-67.
- Charakterystyka produktu leczniczego Xenleta. US Food and Drug Administration; <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-xenleta> (accessed 23.03.2023).
- Charakterystyka produktu leczniczego Xenleta. European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenleta> (accessed 23.03.2023).
- Eyal Z, Matzov D, Krupkin M, et al. A novel pleuromutilin antibacterial compound, its binding mode and selectivity mechanism. *Sci Rep* 2016; 6: 39004.
- File TM, Goldberg L, Das A, et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III lefamulin evaluation against pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1856-67.
- Paukner S, Sader HS, Ivezic-Schoenfeld Z, Jones RN. Antimicrobial activity of the pleuromutilin antibiotic BC-3781 against bacterial pathogens isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program in 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4489-95.
- Alexander E, Goldberg L, Das AF, et al. Oral lefamulin vs moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: the LEAP 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1661-71.
- FDA Approves Baxdela (delafloxacin) for the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP). <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-baxdela-delafloxacin-community-acquired-bacterial-pneumonia-cabp-5092.html> (accessed 23.03.2023).
- Baxdela Prescribing Information. <https://baxdela.com/docs/baxdela-prescribing-information.pdf> (accessed 23.03.2023).
- Charakterystyka produktu leczniczego Quofenix. European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quofenix> (accessed 23.03.2023).
- Horcajada JP, Salata RA, Álvarez-Sala R, et al. A phase 3 study to compare delafloxacin with moxifloxacin for the treatment of adults with community-acquired bacterial pneumonia (DEFINE-CABP). *Open Forum Infect Dis* 2019; 7: ofz514.
- Charakterystyka produktu leczniczego Nuzyra. US Food and Drug Administration; <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-nuzyra> (accessed 23.03.2023).
- Stets R, Popescu M, Gonong JR, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380: 517-27.
- Ulotka dla pacjenta produktu leczniczego Zevtera. Krajowe Rejestry Medyczne; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38592/leaflet> (accessed 23.03.2023).
- Charakterystyka produktu leczniczego Zevtera. Krajowe Rejestry Medyczne; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38592/characteristic> (accessed 23.03.2023).
- Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, et al. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 245-54.
- Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 240-6.