

## Antibiotická krize

- Počet mikroorganismů rezistentních k antibiotické léčbě dlouhodobě roste.
- Soustavně klesá počet antimikrobiálních látek nově zaváděných na trh.
- Většina nových antimikrobiálních látek představuje jen další a další generace již známých skupin, nedaří se identifikovat nové cílové struktury ani nové skupiny léků.
- Ročně umírá jen v zemích EU a evropského hospodářského prostoru přes 33 tisíc pacientů přímo v důsledku infekcí způsobených rezistentními mikroorganismy, dalších 23 tisíc v USA.
- Pro farmaceutické firmy není výzkum antimikrobiálních látek dostatečně atraktivní – výzkum a zavádění nových látek nejsou ekonomicky přínosné.
- V roce 2017 Světová zdravotnická organizace (WHO) zveřejnila seznam 12 nejzávažnějších multirezistentních patogenů a vyzvala k neprodlenému řešení především na úrovni vlád a veřejných zdravotnických a výzkumných institucí.
- V lednu 2019 přijala vláda České republiky Akční plán Národního antibiotického programu České republiky na období 2019–2022.

Rezistence k antibiotikům je jedním z nejzávažnějších problémů současné medicíny. Šíření rezistenčních genů, dané vysokou koncentrací antibiotik v životním prostředí, je totiž extrémně rychlé. Rezistenční geny se postupem času dostaly z produkčních mikroorganismů, bakterií a plísni i do patogenních kmenů.

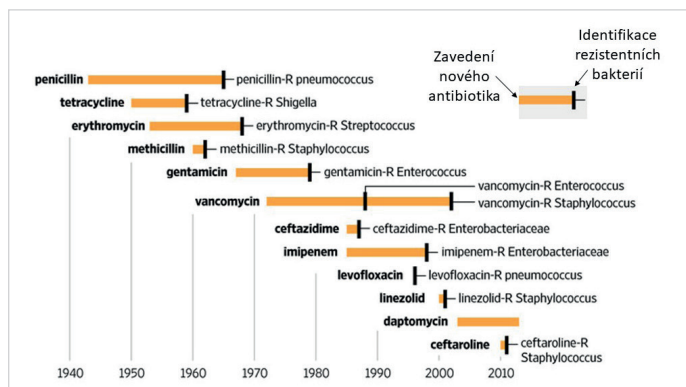
Tento AVEx objasňuje nové výzvy, které pro lidstvo představuje současná antibiotická krize. Přináší přehled hrozeb a rizik nadužívání či neuvážené preskripce existujících látek v humánní medicíně. Popisuje zneužívání antibiotik v zemědělství a nekontrolované používání ve veterinární praxi i nedostatečnou podporu výzkumu a extrémně nákladný a zdlouhavý proces uvádění nových látek na trh. Zároveň nastiňuje doporučení, jak omezit dopady šíření multirezistentních patogenů a zachovat pro budoucnost dostatečný výběr aktivních antimikrobiálních látek pro použití v léčbě.

## REZISTENCE K ANTIBIOTIKŮM – HROZBA PRO ZDRAVÍ LIDSTVA V 21. STOLETÍ

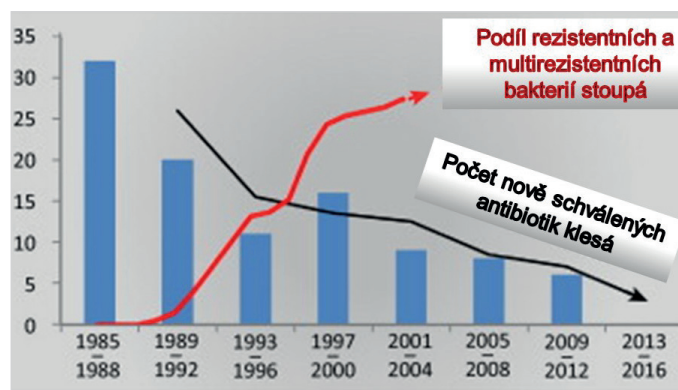
Mezi mikroorganismy na jedné straně a vědci a farmaceutickým průmyslem na straně druhé probíhá neustálý „ping-pong“. Věda přijde s novou látkou, mikroorganismy vyvinou rezistenci, vědci vyvinou účinnější látku, bakterie se přizpůsobí – a tak stále dokola.

V posledních letech ale bakterie začínají vyhrávat – v 60. až 80. letech minulého století zažívala antibiotika svůj zlatý věk a předpokládalo se, že svět je jednou provždy zbaven infekčních onemocnění. Od 80. let však počet nově zaváděných látek soustavně klesá, zatímco rezistenční determinanty se nekontrolovaně šíří a kombinují za vzniku multirezistentních kmenů, které často odolávají léčbě všemi dnes dostupnými antibiotiky.

Tento stav je zatím patrný hlavně v nemocnicích na jednotkách intenzivní péče nebo popáleninových odděleních. I mezi odbor-



Doba od zavedení nového antibiotika k identifikaci rezistentních bakterií. Údaje z roku 2013 dle Centra pro kontrolu a prevenci infekčních onemocnění, upraveno dle Wall Street Journal



Červeně je znázorněno procento bakterií rezistentních proti antibiotiku poslední volby – vancomycinu na JIP v nemocnicích v USA, modře jsou počty nově zavedených antibiotik dle FDA (vládní Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)

Upraveno podle Trends in Microbiology, vol. 22, č. 4, str. 165–167 (duben 2014), DOI: 10.1016/j.tim.2013.12.007.

nyky a lékaři (podle průzkumu v USA) tento problém silně vnímá jen asi třetina z nich, a to právě ti, kteří pracují na výše jmenovaných ohrožených pracovištích. To je jedním z faktorů, proč poptávka po nových antibiotikách neodpovídá reálné potřebě a budoucím rizikům. Problém rezistence však nelze začít řešit až v okamžiku, kdy se stane kritickým a citelným pro všechny. V té chvíli již bude na nápravu pozdě.

### KDE VŠUDE SE ANTIBIOTIKA UŽÍVAJÍ

- V humánní medicíně** – v ČR na předpis, tedy jen v odůvodněných případech, kontrolovaně, často již cíleně na konkrétní předem identifikovaný typ patogenu. Ve více než polovině zemí světa včetně 51 % amerických států a 64 % států jihovýchodní Asie se však antibiotika dají koupit bez předpisu. V afrických zemích regulace prakticky neexistuje.

Selekční tlak na šíření rezistencí ale humánní medicína vytváří i v zemích, kde jsou antibiotika výhradně „na lékařský předpis“. Příkladem může být přerušení užívání antibiotik pacientem při zlepšení stavu (nedoužívání celého balení), které vede často pouze k pozastavení růstu bakterií namísto jejich eradikace, a logicky tak dochází k selekci těch odolnějších, které jsou vůči podávané látce rezistentní. Dalším častým jevem je sdílení antibiotik s dalším pacientem podle hesla „pomohlo mi, sousedce pomůže také“. Nevhodně volený typ a dávka antibiotika pak nejenže nepomůže, ale může opět zvyšovat selekční tlak na rozvoj rezistencí.

- Ve veterinární medicíně** – ta představuje z hlediska spotřeby antibiotik větší trh než medicína lidská, ovšem často ještě mnohem méně kontrolovaný.
- V zemědělství** – zejména v živočišné výrobě se antibiotika dlouhodobě používala (a v mnohých zemích dodnes používají) pro zvýšení produkce masa nebo plošně jako prevence infekcí ve velkochovech. V masu se potom dostávají antibiotika ke konečnému spotřebiteli, kde jejich subterapeutické koncentrace přítomné bakterie nezabijejí, ale selektivně zvýhodňují ty rezistentní. S chlévkou mrvou

a odpadními vodami se zase antibiotika dostávají do životního prostředí (spodní vody, půda), zemědělských plodin a opět ke spotřebiteli. Všude na své cestě zároveň vytvářejí tlak na šíření rezistencí.

### CO JE TO REZISTENCE K ANTIBIOTIKŮM

Rezistence k antibiotikům je přirozený jev – je to schopnost mikroorganismu přežít v přítomnosti antibiotika.

#### ANTIBIOTIKA jsou látky, které:

- PŮSOBÍ** proti bakteriím, v širším slova smyslu i látky proti mikroskopickým parazitům nebo houbám.
- NEPŮSOBÍ** proti virům: předepisování antibiotik na chřipku nejenže pacientovi nepomůže, ale dlouhodobě i škodí, neboť podporuje rozvoj a šíření rezistencí.
- Historicky byl výraz antibiotika vymezen pouze pro přírodní látky produkované převážně bakteriemi nebo plísněmi, dnes zahrnuje i odvozené semisyntetické nebo plně syntetické látky.
- V přírodě slouží antibiotika svým mikrobiálním producentům jako biologická zbraň v konkurenčním boji o životní prostor, a tím i živiny.
- Jejich přirozená funkce je ale širší: jsou i prostředkem chemické komunikace mezi mikroorganismy, pomáhají jim v adaptaci na změny prostředí.
- Většina dnes používaných antibiotik je vyráběna plnou nebo částečnou chemickou syntézou.

**Bakteriostatická antibiotika** – omezují až zastavují růst.

**Baktericidní látky** – zabijejí mikroorganismy.

## JAK ÚČINNĚ ZAMEZIT ANTIBIOTICKÉ REZISTENCI?

Výzkum nových látek či léčebných postupů (např. dnes často diskutovaná fágová terapie) a jejich uvádění na trh je pouze jednou stranou mince. Neméně důležité je i omezování šíření rezistencí – tedy soustavný dohled, monitorování výskytu rezistencí, ale také spotřeby antibiotik v medicíně, veterinárním lékařství i zemědělství a důsledná kontrola jejich zavádění do životního prostředí.

Pro mikroby ani rezistenční geny neexistují hranice mezi státy. Veškerá opatření tedy logicky musejí být také mezinárodní a je důležité zapojení skutečně maximálního počtu států. Světová zdravotnická organizace (WHO) přijala v tomto směru v roce 2015 Globální akční plán. Sleduje pět hlavních cílů:

- 1) Zlepšit informovanost o problematice rezistencí.
- 2) Zintenzivnit a zlepšit sběr dat, tj. získat přesnější představu o rozsahu problému.
- 3) Soustavně snižovat výskyt infekcí.
- 4) Zajistit vhodné pobídky pro udržitelné investice do výzkumu a vývoje.
- 5) Optimalizovat používání antibiotik ve všech oblastech lidské činnosti.

V souladu s Globálním akčním plánem WHO přijala v lednu 2019 vláda České republiky Akční plán Národní antibiotické programy České republiky na období 2019–2022. Jeho základním principem je efektivní koordinace činností mezi humánním a veterinárním zdravotnictvím.

Podpora výzkumu a vývoje rezistencí k antibiotikům je v rámci akčního plánu na roky 2019–2022 jednou ze šesti klíčových aktivit. Ostatní aktivity se týkají hlavně sběru dat a osvěty mezi odborníky i veřejností.

Nezbytnými kroky pro zachování možnosti léčby infekčních onemocnění i pro budoucí generace tak jsou především (převzato ze stránek SZÚ, <http://www.szu.cz/tema/cinnosti-a-funkce>):

- a) **Formulace a průběžná aktualizace zásad národní antibiotické politiky** pro: (i) zajišťování správné praxe při léčebném i profylaktickém používání antimikrobních léčiv, (ii) vypracování a aktualizaci závazného seznamu esenciálních antimikrobních léčiv (pro ministerstvo zdravotnictví) a (iii) přípravu odborných podkladů pro preskripční omezení v rámci kategorizace antibiotik.
- b) **Sledování a analýza antibiotické rezistence na lokální, regionální a národní úrovni** s cílem systematického získávání podkladů pro její účinnou prevenci a kontrolu včetně hodnocení účinnosti zavedených opatření (metodika surveillance antibiotické rezistence je definována zvláštním metodickým pokynem

„Surveillance antibiotické rezistence bakterií“ vytvořeným ve spolupráci Národní referenční laboratoře pro antibiotika a Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP).

- c) **Sledování a analýza strukturované spotřeby a používání antibiotik na lokální, regionální a národní úrovni** s cílem systematického získávání podkladů pro eliminaci jejich nadužívání a nesprávného používání a pro ověřování účinnosti zavedených opatření. Metodika surveillance spotřeby antibiotik je definována zvláštním metodickým pokynem „Surveillance spotřeby antibiotik“ vytvořeným ve spolupráci koordinačního pracoviště pro Evropskou surveillance spotřeby antibiotik (ESAC) a Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP).
- d) Realizace účinných systémových opatření zaměřených na **trvale zlepšování kvality používání antibiotik v humánní i veterinární oblasti**.
- e) Realizace účinných systémových opatření zaměřených na prevenci a kontrolu infekcí v běžné populaci a v nemocnicích, cílenou zejména **na omezování přenosu a šíření multirezistentních mikrobů**.
- f) **Vzdělávání a informování laické veřejnosti** zaměřené na zvýšení její spoluzodpovědnosti za správné používání antibiotik a prevenci antibiotické rezistence.
- g) **Vzdělávání odborné veřejnosti** ve správném používání antibiotik a principech prevence a kontroly antibiotické rezistence, garantované relevantními odbornými autoritami a nezávislé na přmyslu.
- h) **Podpora vědy a výzkumu** v oblasti antibiotické rezistence v podobě základního a aplikovaného výzkumu i projektů zaměřených na oblast ochrany veřejného zdraví a kvality zdravotní péče.
- i) **Koordinace mezinárodní spolupráce ČR** v oblasti uvážlivého používání antibiotik, prevence a kontroly antibiotické rezistence. Jedná se zejména o součinnost s Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC), Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a spolupráci ČR na relevantních mezinárodních projektech jako např. Evropský systém surveillance antibiotické rezistence (EARS-Net) a ESAC. Do agendy mezinárodní spolupráce spadá i organizace Evropského antibiotického dne (EAAD).

## REZISTENČNÍ GENY ANTIBIOTIK

primárně slouží k tomu, aby antibiotika neublížila svým producentům. Rezistenční geny nejsou ničím novým, byly identifikovány v tisíce let starých vrstvách ledovců, stejně jako v mikroorganismech ze střev egyptských mumii.

Mechanismus rezistence nejčastěji spočívá v inaktivaci antibiotika, jeho vyloučení z buňky nebo v modifikaci zásahového místa tak, aby již nemohlo působit.



## VÝZKUM A VÝVOJ NOVÝCH ANTIBIOTIK V ČR

Česká republika se také připojila k iniciativě **Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance**, která sdružuje 27 zemí ve výzkumu rezistenční problematiky. Vědecká pracoviště v ČR tedy mohou podávat společné projekty v této oblasti.

Obě hlavní české grantové agentury (Agentura pro zdravotnický výzkum ČR a Grantová agentura ČR) dále definují výzkum v oblasti antimikrobiálních rezistencí jako jednu z priorit pro programovací období. Grantové agentury jsou však samostatně právní subjekty a řídí se vlastními pravidly, výběr konkrétních projektů a podporovaných témat je tedy zcela mimo kompetenci

Národního antibiotického programu. Navíc definované priority pomíjejí druhou část problematiky, kterou je nutnost podpory výzkumu nových látek a jejich uvádění na trh. Další aktivní podpora nebo specializovaná výzva (například ze strany Ministerstva zdravotnictví ČR) již v této oblasti neexistuje, byla by ale jednoznačně přínosem.

## VÝZKUM ANTIBIOTIK V ČR

V České republice má výzkum antibiotik dlouholetou tradici. V současnosti jsou vyvíjena a testována antibiotika např. ze skupiny linkosamidů.

Nové látky *odCELIN* a *klinCELIN* svou aktivitou několikanásobně převyšují dnes na trhu nejúčinnější linkosamidové antibiotikum, klindamycin. Ten se běžně používá proti streptokokům a stafylokokům, včetně rezistentních forem zlatého stafylokoka, jedné z neodolnějších bakterií současnosti. Vedle vyššího účinku mají nové látky i širší spektrum použití: na rozdíl od klindamycinu je *klinCELIN* účinný mj. proti *Clostridium difficile* – původci klostridiové kolitidy.

Tato zdravotní komplikace je obávaným rizikovým faktorem dlouhodobějšího užívání většiny antibiotik, vzniká totiž v důsledku narušené rovnováhy střevní mikrobioty jejich působením.

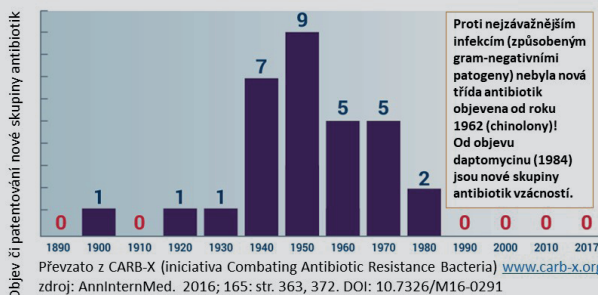
## JAKÁ JE ŠANCE, ŽE SE OBJEVÍ NOVÝ PENICILIN?

**Skutečně nové skupiny látek se nedaří objevovat a zavádět na trh již dlouhou dobu.**

Kromě dlouhodobého podceňování problému šíření rezistencí je hlavním důvodem malý zájem o výzkum nových látek ze strany farmaceutických firem. Logicky jsou antibiotika komerčně podstatně méně atraktivní než např. terapeutika chronických onemocnění užívaná pacienty celoživotně. Antibiotika se používají většinou jen krátkodobě, jsou levná a mikroorganismy si proti nim poměrně brzy vyvinou rezistenci, takže je nutné hledat zase nová. Jde o klasický případ, kdy se veřejný a komerční zájem rozcházejí. To je důvod, proč Světová zdravotnická organizace (WHO) hledá pro antibiotika alternativní (netržní) způsob, jak zajistit jejich vývoj u výrobců. Zároveň WHO vyzývá k cílené podpoře výzkumu a vývoje nových látek ze strany vlád a vládních organizací.

### Objev či patentování nové skupiny antibiotik

Prvotní úspěch antibiotik, jaký zaznamenal ve 30. a 40. letech penicilin, se už asi opakovat nebude. Většina známých antibiotik cílí na bakteriální buněčnou stěnu



35

Téměř každé dnes používané antibiotikum vychází z látek objevených před rokem 1984 (objev daptomycinu)!

57

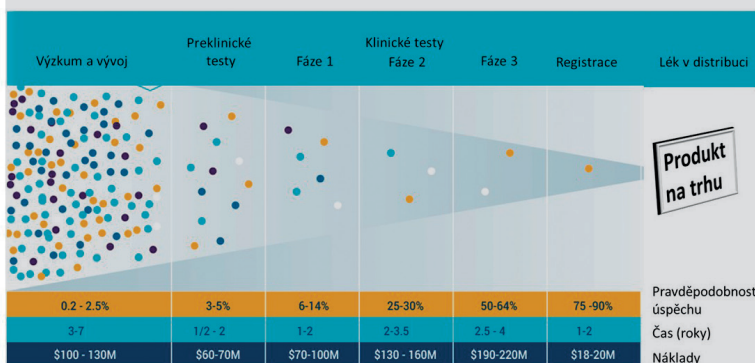
Tolik let uplynulo od objevu poslední skupiny antibiotik účinné proti gram-negativním patogenům.

nebo bakteriální ribozom – tedy struktury mezi bakteriemi všudypřítomné, životně důležité, a přitom zcela odlišné od relevantních struktur lidských nebo zvířecích buněk. Správně zacílené látky tedy zabijí bakterie, zatímco člověku nebo hospodářským zvířatům neublíží.

Takových vhodných cílových struktur ovšem není nekonečně mnoho a ty široce použitelné se zdají být téměř vyčerpány. Nově zaváděné přípravky jsou dnes převážně buď kombinace již známých látek, nebo jejich další a další generace – tedy známé látky, jen s vylepšenými vlastnostmi. Objevy zcela nových cílů jsou vzácností.

S prudkým rozvojem genomických, proteomických a bioinformatických metod se nicméně ukazuje, že zdroje v přírodě vyčerpané nejsou, jen už se častěji jedná o objevy látek cílicích na jednotlivé skupiny patogenů spíše než na veškeré bakterie. To však může být i výhodou, takové látky totiž nepotlačí lidský mikrobiom, tedy člověku přirozené a prospěšné bakterie.

Od objevu nového antibiotika k jeho využití v medicíně je ale velmi dlouhá a nesmírně nákladná cesta preklinického a klinického testování, kterou akademická výzkumná pracoviště nikde na světě nedokážou financovat. Naprostá většina látek zároveň tímto procesem neprojde vítězně a z nejrůznějších důvodů jsou z testů vyřazeny. Vezmeme-li v úvahu ještě výše popsanou „neatraktivitu“ antibiotik pro farmaceutický průmysl, je zřejmé, že v tomto ohledu je nutná obhajoba a podpora „vyššího zájmu“ ze strany vlád a mezinárodních organizací typu WHO.



Tabulka ukazuje pravděpodobnost úspěchu nového antibiotika od výzkumu až do využití v medicíně ve srovnání s náklady  
Převzato a upraveno z CARB-X (iniciativa Combating Antibiotic Resistance Bacteria), [www.carb-x.org](http://www.carb-x.org)

## JAK ANTIBIOTIKA JÍME A PIJEME NECHTĚNĚ

- Do roku 2050 se očekává 65% nárůst koncentrace léčiv ve zdrojích pitné vody.
- Jen osm velkých farmaceutických firem má nastavené limity pro znečištění odpadních vod antibiotiky.
- V některých místech v Indii je koncentrace antibiotik v povrchových vodách vyšší než v krvi pacientů léčených antibiotiky.
- Antibiotika byla identifikována ve dvou třetinách světových řek.
- Například v Dunaji bylo identifikováno znečištění sedmi různými antibiotiky.

(Zdroj: Centrient Pharmaceuticals)

## MULTIREZISTENTNÍ MIKROORGANISMY

jsou mikroorganismy, které vykazují antibiotickou rezistenci k alespoň třem skupinám antibiotik zároveň, a jejich léčba je v důsledku extrémně obtížná. Zastoupení multirezistentních kmenů dramaticky roste zvláště v nemocničním prostředí (jednotky intenzivní péče, chirurgické sály).

Přehled použité literatury: [www.avcr.cz/avex](http://www.avcr.cz/avex).

### AVex 1/2020: ANTIBIOTICKÁ KRIZE, BŘEZEN 2020

AVex je nezávislé expertní stanovisko, které Akademie věd České republiky připravuje pro orgány státu a jeho představitele jako odborný podklad ve věcech veřejných záležitostí.

Odborným garantem stanoviska je Mikrobiologický ústav AV ČR.

Odpovědná redaktorka: Markéta Růžičková, e-mail: [avex@kav.cas.cz](mailto:avex@kav.cas.cz), [www.avcr.cz/avex](http://www.avcr.cz/avex).

Kontaktní osoby: Ing. Jiří Janata, CSc., e-mail: [janata@biomed.cas.cz](mailto:janata@biomed.cas.cz), Mgr. Lucie Najmanová, Ph.D., e-mail: [lucie.najmanova@biomed.cas.cz](mailto:lucie.najmanova@biomed.cas.cz), Mgr. Gabriela Balíková-Novotná, Ph.D., e-mail: [gnotovna@biomed.cas.cz](mailto:gnotovna@biomed.cas.cz)