

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.

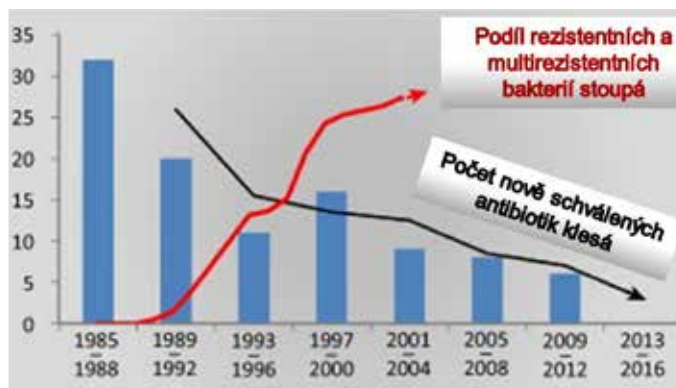
Tento AVex objasňuje nové výzvy, které pro lidstvo představuje současná antibiotická krize. Přináší přehled hrozeb a rizik nadužívání či neuvážené preskripce existujících látek v humánní medicíně. Popisuje zneužívání antibiotik v zemědělství a nekontrolované používání ve veterinární praxi i nedostatečnou 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.

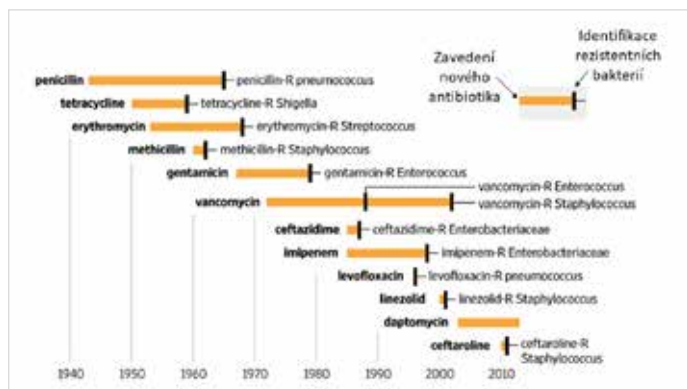
V posledních letech ale bakterie začínají vyhrávat – v 60. až 80. letech minulého století zažívala antibiotika svůj zlatý věk a předpokládalo se, že svět je jednou provždy zbaven infekčních onemocnění. Od 80. let však počet nově zaváděných látek soustavně klesá, zatímco rezistenční determinanty se nekontrolovaně 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-



Červeně je znázorněno procento bakterií rezistentních proti antibiotiku poslední volby – vankomycinu 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.



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

níky 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, kontrolované, 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 nezabijí, 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 – zabijí 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 Národního antibiotického programu 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 přímýsmu.
- 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 stafylokoků, 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.

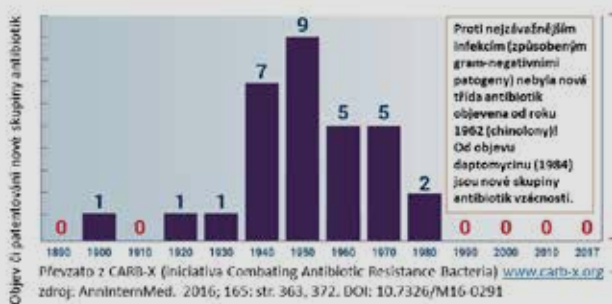
JAKÁ JE ŠANCE, ŽE SE OBJEVÍ NOVÝ PENICILIN?

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

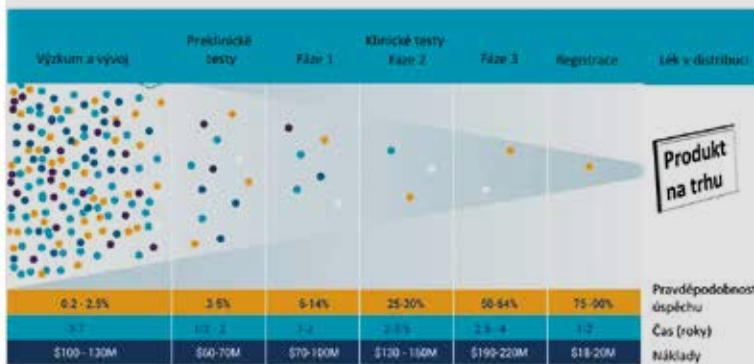
Tolik let uplynulo od objevu poslední skupiny antibiotik účinné proti gram-negativním patogenům.

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 vyčerpány 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.

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).

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, www.avcr.cz/avex.

Kontaktní osoby: Ing. Jiří Janata, CSc., e-mail: janata@biomed.cas.cz, Mgr. Lucie Najmanová, Ph.D., e-mail: lucie.najmanova@biomed.cas.cz, Mgr. Gabriela Balíková-Novotná, Ph.D., e-mail: gnovotna@biomed.cas.cz

Literatura – AVex 1/2020

1. Abbott B. (2019) Superbug From India Spread Far and Fast, Study Finds, The Wall Street Journal, November 11 2019, <https://www.wsj.com/articles/superbug-from-india-spread-far-and-fast-study-finds-11548633600>
2. Akční plán Národního antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019-2022 (<http://www.szu.cz/tema/akcni-plan-nap-2019-2022>).
3. Boxall A., Wilkinson D., Antibiotics found in some of the world's rivers exceed 'safe' levels, global study finds, Annual meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC), Helsinki, 2019.
4. Czaplewski, L., Bax, R., Clokie, M., Dawson, M., Fairhead, H., Fischetti, V. A., ... & Henderson, I. R. (2016). Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *The Lancet infectious diseases*, 16(2), 239-251. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00466-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00466-1)
5. Deak, D., Outterson, K., Powers, J. H., & Kesselheim, A. S. (2016). Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of US Food and Drug Administration–approved antibiotics, 2010–2015. *Annals of internal medicine*, 165(5), 363-372. <https://doi.org/10.7326/m16-0291>
6. Kadlcik, S., Kamenik, Z., Vasek, D., Nedved, M., & Janata, J. (2017). Elucidation of salicylate attachment in celesticetin biosynthesis opens the door to create a library of more efficient hybrid lincosamide antibiotics. *Chemical science*, 8(5), 3349-3355. <http://xlink.rsc.org/?DOI=c6sc04235j>
7. Payne, D. J., Gwynn, M. N., Holmes, D. J., & Pompliano, D. L. (2007). Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature reviews Drug discovery*, 6(1), 29. <https://doi.org/10.1038/nrd2201>
8. SCHÄBERLE, Till F.; HACK, Ingrid M. Overcoming the current deadlock in antibiotic research. *Trends in microbiology*, 2014, 22.4: 165-167. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.007>
9. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 9-2009, str. 5—9, Ustavení Národního antibiotického programu.
10. WHO fact sheets „Antimicrobial resistance“ 2018 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>).