

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický a terapeutický postup pre implementáciu antimikrobiálnej politiky v ústavných zdravotníckych zariadeniach

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0096	13. február 2020	schválené	1. apríl 2020

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Zuzana Kónyová; MUDr. Czirfuszová Monika, PhD.; doc. MUDr. Milan Nikš, CSc.; MUDr. Anna Purgelová; MUDr. Miroslava Horniačková, PhD., MPH; PharmDr. Mária Göböová, PhD.; PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.; PharmDr. Ľubica Slimáková, MPH

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR (OPS klinická mikrobiológia: RNDr. Viera Melicháčová; prof. MUDr. Anna Líšková, PhD.; MUDr. Eva Schréterová, PhD.; MUDr. Adriana Krajčíková; RNDr. Daniela Lacková, PhD.; RNDr. Monika Poľanová; MUDr. Rudolf Botek); hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II (MUDr. Rudolf Botek; MUDr. Miroslava Horniačková, PhD., MPH; RNDr. Viera Melicháčová); členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotnickej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; MUDr. Róbert Hill, PhD., MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.; prof. PhDr. Monika Jankechová, PhD.; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; MUDr. Jana Kelemenová; PhDr. Drahomír Kollár; MUDr. Branislav Koreň; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Adriána Liptáková, PhD., MPH; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD., MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH; MUDr. Martin Vochyan; PharmDr. Miriam Vulevová, MBA; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD.; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; Mgr. Sabína Brédová; Ing. Mgr. Liliana Húsková; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Mgr. Ing. Mária Syneková; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: “Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

antimikrobiálna politika (antimicrobial stewardship), antibiotiká, antimikrobiálne lieky, antimikrobiálna rezistencia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AMR	antimikrobiálna rezistencia
ATB	antibiotikum
CDC	Centers for disease control and prevention
CPE	karbapenemázy produkujúce enterobaktérie
DDD	definovaná denná dávka (Defined Daily Dose)
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	širokospektrálne β -laktamázy (Extended-spectrum beta-lactamases)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HA-CDI	infekcie <i>Clostridium difficile</i> v súvislosti s hospitalizáciou (Healthcare-associated <i>Clostridium difficile</i> infection)
LD	Lôžkodenň
MBC	minimálna baktericídna koncentrácia (Minimum Bactericidal Concentration)
MIC	minimálna inhibičná koncentrácia (Minimum Inhibitory Concentration)
MRO (MDR)	multirezistentné mikroorganizmy (multidrug-resistance) sú izoláty medicínsky/klinicky významných druhov baktérií, ktoré vykazujú súčasnú rezistenciu na antimikrobiálne liečivá v 3 a viacerých nezávislých skupinách antimikrobiálnych látok
MRSA	meticillín rezistentné kmene <i>Staphylococcus aureus</i>
N/A	nie je možné aplikovať (not applicable/ not available)
PCT	prokalcitonín
PDR	panrezistentné mikroorganizmy (PDR = pandrug-resistance) izoláty medicínsky/klinicky významných druhov baktérií, ktoré sú necitlivé na liečivá zo všetkých skupín antimikrobiálnych látok
KRALAPNI	Komisia racionálnej antimikrobiálnej liečby, antibiotickej politiky a nozokomiálnych infekcií
RÚVZ	Regionálny úrad verejného zdravotníctva
SR	Slovenská republika
ŠDTP	štandardné diagnostické a terapeutické postupy
UH	ukončená hospitalizácia
UKALAP	Ústredná komisia pre antiinfekčnú liečbu a antibiotickú politiku
VISA	vankomycín intermediárne citlivý <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	vankomycín rezistentný <i>Enterococcus</i> spp.
VRSA	vankomycín rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i>
XDR	extrémne rezistentné mikroorganizmy (extensive drug-resistance) sú izoláty medicínsky/klinicky významných druhov baktérií, ktoré majú zachovanú citlivosť na jednu alebo dve posledné skupiny antimikrobiálnych látok

Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu

Antibiotiká predstavujú skupinu v praxi veľmi často používaných liečiv, ktoré môže predpisovať prakticky každý lekár. Preskripcia antibiotík a jej opodstatnenosť by mala byť dostatočne kontrolovaná. Predpokladá sa, že práve nevhodné používanie antibiotík sú hlavnou príčinou postupnej straty účinnosti týchto životne dôležitých liečiv. Antimikrobiálna politika (antimicrobial stewardship) je súhrn odporúčaní pre používanie antimikrobiálnych liekov, ktorých cieľom je zabezpečiť vysokú odbornú úroveň v zmysle účinnej, bezpečnej a nákladovo efektívnej antimikrobiálnej liečby a profylaxie ako kľúčového prvku pre obmedzenie vzniku a šírenia antimikrobiálnej rezistencie. Cieľom je optimálny výber, dávkovanie, trvanie antimikrobiálnej liečby, výsledkom ktorého je najlepší terapeutický efekt alebo prevencia infekcie s minimálnou toxicitou pre pacienta a s minimálnym vplyvom na rezistenciu. Je to súbor opatrení na podporu a sledovanie uvážlivého používania antimikrobiálnych látok s cieľom zachovať ich účinnosť; A, IV (BSAC, 2018). Extenzívne používanie antimikrobiálnych látok v zdravotníctve, veterinárnej medicíne, v poľnohospodárstve vytvára silný selekčný tlak na vznik rezistentných mikroorganizmov. Štúdie preukazujú, že 30 až 50 % antibiotík podávaných v lôžkových zariadeniach sú nepotrebné alebo nevhodne indikované A, IV (CDC, 2017).

Odhaduje sa, že až 75% ATB antimikrobiálnych liekov sa predpisuje v komunite C, V (Jarčuška, 2004). Ambulantní lekári často predpisujú antibiotiká neindikovane, často volia nesprávne antibiotikum a nevhodné dávkovanie. Na Slovensku sa v ambulantnej sfére viac ako 90% antibiotík podá empiricky, bez predchádzajúceho mikrobiologického vyšetrenia, poznania etiologického agens a jeho citlivosti na antibiotiká, čiže bežne ochorenie najprv liečime, až potom (ak vôbec) diagnostikujeme C, V (Nikš, 2006).

Slovensko je krajinou s výrazne vyššou rezistenciou gram-pozitívnych a gram-negatívnych mikroorganizmov na antibiotiká predovšetkým v nemocniciach, ale aj v komunite (<https://www.snars.sk/>) a krajinou s neprimerane dlhým podávaním antibiotík v profylaxii C, V (Jarčuška, 2017). V dôsledku nedostatočných protiepidemických opatrení a chýbajúcej kontrole nozokomiálnych nákaz, nárast antibiotickej rezistencie na Slovensku spôsobuje predovšetkým nekontrolované šírenie nemocničných multirezistentných (MDR, XDR) kmeňov baktérií. Z klinicky a epidemiologicky významných pôvodcov závažných infekčných ochorení sú v SR v izolačnom režime liečení len pacienti s infekciami vyvolanými enterobaktériami produkujúcimi karbapenemázy (CPE) A, V (OU MZ SR, 2014) Podľa údajov Európskej siete na sledovanie antimikrobiálnej rezistencie (EARS-Net) o výskyte multirezistentných baktérií izolovaných z krvného prúdu a likvorov v roku 2018, patrí Slovenská republika medzi krajiny s najvyšším výskytom kmeňov *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* rezistentných na cefalosporíny tretej generácie a s kombinovanou rezistenciou aj na fluorochinolóny a aminoglykozidy. Sme na poprednom mieste vo výskyte kmeňov *Pseudomonas aeruginosa* rezistentných na piperacilín/tazobaktám, ceftazidím, fluorochinolóny, aminoglykozidy a karbapenémy. Máme stále vysoký výskyt meticilín rezistentných kmeňov *Staphylococcus aureus* a sme jednou z krajín s najvyšším výskytom kmeňov *Enterococcus faecium* rezistentného na vankomycín B, VI (EARS-Net, 2018). V súčasnosti sme svedkami rýchleho šírenia extrémne rezistentných kmeňov CPE v našich nemocniciach. Aktuálne údaje o stave antibiotickej rezistencie na Slovensku je možné získať

na internetovej stránke <https://www.snars.sk/> (*Slovak National Antimicrobial Resistance Surveillance System*) a údaje o rezistencii vybraných invazívnych nemocničných izolátov aj na stránkach ECDC: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/report>.

Keďže vývoj nových antimikrobiálnych liekov zaostáva, udržanie účinnosti antibiotík a spomalenie nárastu rezistencie musia byť prioritou. Implementácia princípov antimikrobiálnej politiky je popri zavedení striktných hygienicko -epidemiologických opatrení v zdravotníckych zariadeniach cestou ako optimalizovať používanie antimikrobiálnych liekov v nemocniciach, spomaliť nárast rezistencie, znížiť náklady na liečbu a zvýšiť bezpečnosť pacienta.

Kompetencie indikácie

Národná komisia pre prevenciu a kontrolu prenosných ochorení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky koordinuje miestne komisie pre racionálnu antiinfekčnú liečbu, antibiotickú politiku a nozokomiálne infekcie (KRALAPNI).

Komisiu pre racionálnu antiinfekčnú liečbu, antibiotickú politiku a nozokomiálne infekcie (KRALAPNI) zriaďuje rada riaditeľov príslušného ústavného zdravotníckeho zariadenia s cieľom zabezpečiť vysokú odbornú úroveň antimikrobiálnej liečby, obmedzenia vzniku a šírenia rezistentných mikroorganizmov a zachovania čo najdlhšej účinnosti antimikrobiálnych liekov. Členov a predsedu komisie menuje rada riaditeľov ev. riaditeľom poverený pracovník vedenia. Členovia komisie sú oprávnení pre svoju činnosť vyžadovať od zamestnancov ústavných zdravotníckych zariadení správy, analýzy, odborné stanoviská a iné podklady potrebné pre rozhodovací proces.

Testovanie citlivosti na antimikrobiálne látky a detekciu mechanizmov rezistencie z rôznych biologických materiálov indikujú v ambulantnej a ústavnej zdravotnej starostlivosti ošetrojúci lekári pri diagnostike infekčných ochorení, v rámci skrínigových vyšetrení a mikrobiologického monitoringu bez ohľadu na špecializáciu.

Kompetencia realizovania testovania

KRALAPNI je stálym poradným orgánom rady riaditeľov a jej činnosť a kompetencie sa riadia štatútom KRALAPNI schváleným radou riaditeľov. Kompetencie jednotlivých členov KRALAPNI podľa špecializácie sú v Tabuľke č. 2.

Testovanie citlivosti a detekciu mechanizmov rezistencie na antimikrobiálne látky z izolovaných významných patogénov vykonávajú pracovníci klinickej mikrobiológie. Spracovanie kultúr izolovaných kmeňov, hodnotenie a interpretáciu výsledkov vykonávajú odborne kvalifikovaní pracovníci mikrobiologických laboratórií. Kvalifikačné požiadavky lekárov, laboratórnych diagnostikov a zdravotníckych laborantov týchto laboratórií sú vymedzené Nariadením vlády SR č. 296/2010 Z. z..

Úvod


Podľa európskych analýz, ktoré zahrnujú aj Slovensko, 22 až 55% pacientov v lôžkových zdravotníckych zariadeniach je liečených jedným alebo viacerými antibiotikami **A, V** (BSAC, 2018). Najčastejšie sa podávajú penicilínové antibiotiká, narastá používanie cefalosporínov tretej a štvrtej generácie, kombinácií betalaktámových antibiotík s inhibítormi betalaktamázy a karbapenémových antibiotík. 1 až 5% hospitalizovaných pacientov je liečených karbapenénom. V dôsledku nárastu výskytu multirezistentných mikroorganizmov na jednotkách intenzívnej starostlivosti sa čoraz častejšie používajú glykopeptidové antibiotiká, piperacilín s tazobaktámom, cefalosporíny 3. a 4. generácie, karbapenémy a kolistín **A, V** (BSAC, 2018).

Najčastejšie chyby pri používaní antimikrobiálnych látok:

- neindikované používanie,
- nevhodné dávkovanie, časovanie, spôsob podávania, nevhodná príprava
- nesprávna voľba antibiotika,
- neúčinnosť empiricky podaného antibiotika na konkrétneho pôvodcu,
- empirická liečba nie je modifikovaná na cieľnú po obdržaní výsledku kultivácie a testu citlivosti,
- oneskorené podávanie u kriticky chorých pacientov,
- podávanie zbytočne dlhej antibiotickej profylaxie v chirurgii,
- nezohľadnenie veku pacienta,
- nezohľadnenie liekových interakcií,
- neadekvátne alebo oneskorené prehodnotenie stavu pacienta v priebehu liečby na základe klinických, laboratórnych a prístrojových ukazovateľov zdravotného stavu,
- zbytočne dlhé terapeutické režimy **A, V** (podľa BSAC, 2018, upravené).

Nástroje antimikrobiálnej politiky napomáhajú pri správnej voľbe antibiotika pre správneho pacienta, v správnom čase, v správnej dávke a spôsobe podávania, s minimálnymi nežiadúcimi účinkami pre pacienta (tabuľka č. 1). Všetky kroky musia byť presne a správne zdokumentované (Európske Vyhlásenia nemocničného lekárstva, časť 5.: Bezpečnosť pacienta a zabezpečovania kvality, 5.1).

Tab. č. 1

 Nástroje antimikrobiálnej politiky	
Správne antibiotikum	<ul style="list-style-type: none"> - Čo spôsobuje infekciu pacienta? - Má pacient riziko infekcie rezistentným mikroorganizmom? - Ako penetruje antibiotikum do miesta infekcie?
Správny pacient	<ul style="list-style-type: none"> - Má pacient infekciu, alebo ide o kolonizáciu?
Správny čas	<ul style="list-style-type: none"> - Odobrali sme vzorku na kultiváciu pred podaním antibiotika? - Bola podaná pri septickom stave antimikrobiálna liečba do hodiny? - Môžeme počkať s podaním ATB na výsledok mikrobiologickej analýzy?
Správna dávka	<ul style="list-style-type: none"> - Zohľadnili sme pri dávkovaní antibiotika vek a farmakokinetické parametre (hepatálne a renálne funkcie pacienta, hypoalbuminémia, edémy, ascites, obezita, amputácia končatín, hemodialýza)? - Zhodnotili sme prienik antibiotika do infikovaného tkaniva ?
Správny spôsob podania	<ul style="list-style-type: none"> - Je možná perorálna aplikácia u pacienta?
Správna príprava	<ul style="list-style-type: none"> - Bol použitý správny nosný roztok v správnej koncentrácii? - Do roztoku bolo podávané aj iné liečivo?
Správne informácie	<ul style="list-style-type: none"> - Má lekár/sestra/pacient správne informácie o lieku?
Správna dokumentácia	<ul style="list-style-type: none"> - Podanie antimikrobiálneho liečiva je správne zdokumentované?
Najmenej nežiadúcich účinkov/bezpečnosť liečby	<ul style="list-style-type: none"> - Zvolili sme antibiotikum s najužším spektrom? - Zvolili sme čo najkratšie trvanie liečby? - Zvolili sme antibiotikum s najmenším výskytom nežiadúcich účinkov? - Zvážili sa interakcie antibiotika s inými liečivami, ktoré pacient užíva? - V prípade antimikrobiálneho liečiva s úzkou terapeutickou šírkou, je sledovaná a interpretovaná hladina? - Posúdili sme alergologickú anamnézu pacienta? - Je antibiotikum bezpečné pre špecifické skupiny pacientov (tehotné a dojčiace ženy, pediatrickí pacienti, krehkí pacienti, starší pacienti)?

Poznámka: Podľa BSAC, 2018, upravené

Zavedenie programov antimikrobiálnej politiky v zdravotníckych zariadeniach po celom svete dokázalo znížiť incidencia infekcií *Clostridium difficile* (**B, III** Brumley, 2016; **B, III** Dancer, 2013; **B, IV** McDonald, 2018), viedli k poklesu rezistencie na antimikrobiálne lieky **B, III** (Elliksen, 2012), poklesu mortality **B, III** (Schuts, 2016), skráteniu času podávania antibiotík **B, III** (Davea, 2017), skráteniu ošetrovacej doby **B, III** (Davea, 2017) a k zníženiu finančných nákladov (**A, IV** Barlam, 2016; **A, IV** BSAC, 2018).

Opatrenia prijaté v rámci programov antimikrobiálnej politiky sú účinné iba v prípade, že v danom zdravotníckom zariadení sú zavedené a realizované kvalitné a účinné hygienicko-epidemiologické opatrenia. V ústavných zdravotníckych zariadeniach v SR v súčasnosti nie sú vytvorené podmienky pre izoláciu pacientov pri náleze multirezistentných patogénov,

nevykonáva sa skrining pacientov pri prijatí pacienta na lôžkové oddelenia zdravotníckych zariadení a pri prekladoch pacientov medzi oddeleniami a medzi zdravotníckymi zariadeniami. V ústavných zdravotníckych zariadeniach nefungujú správne komisie pre antimikrobiálnu liečbu a chýba aj odborné-metodické usmernenie pre ich zriadenie a následnú činnosť.


Účelom tohto štandardu je definovanie zloženia, náplne práce a zodpovednosti komisií racionálnej antimikrobiálnej terapie, antibiotickej politiky a nozokomálnych infekcií (KRALAPNI), ktoré majú riadiť antimikrobiálnu liečbu v každom ústavnom zdravotníckom zariadení s lokálnou, regionálnou, národnou dostupnosťou a v kompetenčných centrách. Vzhľadom na nedostatočne účinné hygienicko-epidemiologické opatrenia v ústavných zdravotníckych zariadeniach v SR (Nové komisia má vzniknúť fúziou Komisie pre antibiotickú terapiu a komisie pre prevenciu a kontrolu nozokomiálnych infekcií), z tohto dôvodu je členom KRALAPNI je vždy aj nemocničný epidemiológ/verejný zdravotník.


Proces diagnostiky - odporúčania (Minimálny štandard)

1. Ustanovenie komisie racionálnej antimikrobiálnej terapie, antibiotickej politiky a nozokomiálnych infekcií (KRALAPNI)

Členov komisie menuje rada riaditeľov ev. riaditeľom poverený pracovník vedenia, komisia je poradným orgánom rady riaditeľov zdravotníckeho zariadenia. Predseda komisie je lekár s vedomosťami a dostatočnými skúsenosťami v diagnostike infekčných ochorení a predpisovaní antimikrobiálnych liekov, má mať rešpekt medzi kolegami a musí mať dobré tímové a riadiace schopnosti a ďalšími členmi sú minimálne profesionáli v špecializácii uvedenej v Tabuľke č. 2 A, IV (CDC, 2017).

Tab. č. 2

 Zloženie KRALAPNI	
Člen komisie	Kľúčové kompetencie a úlohy
Lekár so špecializáciou v infektológii	<ul style="list-style-type: none"> - Poznatky o etiológii, patofyziológii a epidemiológii infekčných chorôb, klinický obraz, diagnostika, diferenciálna diagnostika, liečba infekcií - Poznatky z mikrobiológie: princípy výberu a odberu biologického materiálu, interpretácia mikrobiologických výsledkov - Znalosti dostupných antimikrobiálnych liekov, poznanie mechanizmov účinku, farmakokinetiky a farmakodynamiky a antimikrobiálneho spektra jednotlivých antimikrobiálnych liekov a mechanizmov bakteriálnej rezistencie
Lekár so špecializáciou v klinickej mikrobiológii	<ul style="list-style-type: none"> - Znalosť etiológie, patofyziológie a epidemiológie infekčných ochorení - Znalosť dostupných antimikrobiálnych liekov, poznanie mechanizmov a spektra ich účinku, mechanizmov rezistencie a farmakokinetiky a farmakodynamiky antimikrobiálnych látok - Konzultačná činnosť v oblasti princíпов správneho odberu, transportu a spracovania biologického materiálu, výber vhodného biologického materiálu a diagnostického postupu, interpretácia výsledkov, stanovenie citlivosti na antimikrobiálne lieky s klinickou interpretáciou - Neodkladné hlásenie výskytu klinicky a epidemiologicky závažných nálezov - Pre požiadavky empirickej liečby: pravidelné prehľady citlivosti mikroorganizmov na antimikrobiálne lieky pre nemocničné oddelenia a ambulantný spád - Pre požiadavky protiepidemických opatrení a empirickej terapie: prehľady výskytu multirezistentných mikroorganizmov na nemocničných oddeleniach a vo vzorkách z ambulancií
Lekár so špecializáciou v klinickej farmakológii alebo farmaceut so špecializáciou v klinickej farmácii	<ul style="list-style-type: none"> - Poznatky o antimikrobiálnych liekoch - optimálne dávkovanie v súlade so stavom pacienta a v súlade s farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami liečiv, v súlade s fyzikálno-chemickými vlastnosťami (rozpusťnosť, väzba na bielkoviny, molekulová hmotnosť), terapeutický monitoring - interpretácia výsledkov, nežiadúce účinky, toxicita a liekové interakcie. Monitoring bezpečnosti liečby a hlásenie nežiadúcich účinkov/nežiadúcich udalostí - Poznatky o farmakoterapii rizikových skupín pacientov: deti, tehotné a dojčiacie ženy, kriticky chorí, starší a krehkí pacienti, pacienti so zníženou funkciou eliminačných orgánov, pacienti so zníženou absorpciou a pod.)

 Zloženie KRALAPNI (pokračovanie tab. č. 2)	
Člen komisie	Kľúčové kompetencie a úlohy
Nemocničný epidemiológ/ verejný zdravotník	- Zabezpečovanie protiepidemických opatrení pri výskyte infekcií vyvolaných bakteriálnymi kmeňmi s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie
Poverená osoba vedením ošetrovateľských procesov	- Prepojenie so skupinou pre prevenciu a kontrolu nozokomiálnych infekcií, zabezpečenie hygienických a sanitačných opatrení pre zabránenie šírenia mikroorganizmov v zdravotníckom zariadení
Lekári so špecializáciou v klinických odboroch zastúpených v zdravotníckom zariadení	- Skúsenosti s liečbou príslušných infekčných ochorení, infekčných komplikácií a antibiotickej profylaxie v rámci danej špecializácie
Sestra	- Spätná väzba od ošetrovateľského personálu
Lekár bez špecializácie alebo lekár so špecializáciou v inom ako vo vyššie uvedených špecializáciách	- Spätná väzba od mladších lekárov. Ak zdravotnícke zariadenie poskytuje starostlivosť o detských pacientov, musí byť prítomný aj zástupca so špecializáciou v pediatrii
Nemocničný lekárnik	- Zabezpečovanie antimikrobiálnych liečiv v zmysle liekového formulára zdravotníckeho zariadenia. Informácie z lekárne o dostupnosti liečiv, o spotrebe, generickej substitúcii, cenách antimikrobiálnych liekov a spolupráca pri riešení v akútnych prípadoch nedostupnosti. Dohľad nad správnu prípravou parenterálnych antimikrobiálnych liečiv. Hodnotenie spotreby antimikrobiálnych liečiv. Edukácia zdravotníckych pracovníkov
Informatik, štatista alebo analytik	- Štatistiky, analýza dát
Kóder	- Zabezpečenie správneho kódovania udalostí, pochybení v preskripcii, vykazovania a hlásenia nozokomiálnych infekcií, AMR a iných udalostí

Poznámka: Podľa BSAC, 2018, upravené

Komisia KRALAPNI môže byť samostatná, alebo môže byť spojená s komisiou pre prevenciu a kontrolu nozokomiálnych infekcií. V tom prípade je členom vždy aj nemocničný epidemiológ/verejný zdravotník.

Minimálne zloženie komisie KRALAPNI:

- lekár so špecializáciou v klinickej mikrobiológii,
- lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore infektológia/ klinická farmakológia/ vnútorné lekárstvo/ anesteziológia a intenzívna medicína a/alebo chirurgia podľa možností a typu ústavného zdravotníckeho zariadenia (a pediater ak zdravotnícke zariadenie poskytuje starostlivosť detskej populácii),
- klinický farmaceut/ nemocničný lekárnik,
- nemocničný epidemiológ/ verejný zdravotník,
- námestník pre ošetrovateľstvo,

- kóder.

Povinnosti manažmentu ústavných zdravotníckych zariadení

Manažment ústavných zdravotníckych zariadení musí zodpovedať za zavedenie programu antimikrobiálnej politiky a musí – **zabezpečiť personálne obsadenie, dostatok finančných zdrojov a potrebné informačné technológie**. Odborní zamestnanci zabezpečujúci implementáciu antimikrobiálnej politiky sú súčasťou organizačnej štruktúry ústavného zdravotníckeho zariadenia a organizačne sú začlenení priamo pod vedenie ústavného zdravotníckeho zariadenia.

Zabezpečenie podmienok realizácie nástrojov antimikrobiálnej politiky:

- **Zabezpečenie dostupnosti laboratórnych vyšetrení** tak, aby boli zachované optimálne časové limity od odberu po spracovanie biologického materiálu v laboratóriu (pre mikrobiológiu určuje Vestník MZ SR - Osobitné vydanie Dňa 1. februára 2019 Ročník 67– *ŠDTP pre laboratórnu diagnostiku v klinickej mikrobiológii*). Včasná a exaktná laboratórna diagnostika pôvodcov infekčných ochorení je predpokladom pre správne stanovenie diagnózy, efektívnu liečbu pacienta (zníženie morbidity a mortality, skrátenie hospitalizácie, predchádzanie komplikáciám, zníženie readmisií, zvýšenie bezpečnosti pacientov a zníženie finančných nákladov) a bezodkladné realizovanie hygienicko - epidemiologických opatrení pre účinnú kontrolu šírenia antimikrobiálnej rezistencie.
- **Zabezpečenie účinných hygienicko-epidemiologických opatrení** pri výskyte kmeňov s epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie – izolačné izby, dôsledné dodržiavanie hygienicko-epidemiologických režimov a hygieny rúk, hygienických štandardov a vykonávanie surveillancie nozokomiálnych nákaz.
- **Zabezpečenie technickej podpory:**
 - laboratórny informačný systém s možnosťou štatistického spracovania výsledkov – výskyt jednotlivých mikroorganizmov podľa typu biologického materiálu, citlivosť na antimikrobiálne látky jednotlivých patogénov izolovaných z konkrétnych typov biologického materiálu, prehľady citlivosti patogénov na antimikrobiálne látky, prehľad výskytu multirezistentných mikroorganizmov, neodkladné hlásenie výskytu multirezistentných mikroorganizmov;
 - lekárenský informačný systém – sledovanie spotreby antimikrobiálnych liekov;
 - nemocničný informačný systém – podpora tzv. *antibiotic-timeout*, elektronická preskripcia a schvaľovanie rezervných antimikrobiálnych liekov.
- **Zabezpečenie dostupnosti potrebných antimikrobiálnych látok v parenterálnej aj perorálnej liekovej forme.**

2. Realizácia antimikrobiálnej politiky

A. Zmapovanie situácie na oddeleniach lôžkového zdravotníckeho zariadenia:

- a) Zabezpečenie pravidelného systematického monitorovania výskytu patogénov na jednotlivých oddeleniach, ich citlivosti na antibiotiká a výskytu príslušných klinicky a epidemiologicky významných mechanizmov rezistencie – klinický mikrobiológ.
- b) Pravidelné prehľady výskytu infekčných komplikácií, nozokomiálnych infekcií – nemocničný epidemiológ/verejný zdravotník.
- c) Monitorovanie výskytu nežiaducich účinkov/nežiaducich udalostí v súvislosti s použitím antimikrobiálnych liekov – a ich hlásenie ŠÚKL – klinický farmaceut/nemocničný lekárnik.
- d) Audit používania antimikrobiálnych liekov na oddeleniach – indikácie, výber antibiotík, dĺžka podávania – lekár so skúsenosťami v antimikrobiálnej terapii (infektológ, klinický farmakológ, lekár OAIM, internista, klinický mikrobiológ) v spolupráci s klinickým farmaceutom.
- e) Audit dodržiavania všeobecne platných a existujúcich lokálnych odporúčaní pre racionálnu antimikrobiálnu terapiu – lekár so špecializáciou v klinických odboroch (infektológ, klinický farmakológ, lekár so špecializáciou v anesteziológii a intenzívnej medicíne, internista, klinický mikrobiológ) v spolupráci s klinickým farmaceutom.
- f) Sledovanie spotreby antimikrobiálnych látok na jednotlivých oddeleniach, uchovávanie a spôsob prípravy antibiotík pred podaním pacientovi, dĺžka infúzie a správne načasovanie odberov na terapeutické monitorovanie hladiny – klinický farmaceut/nemocničný lekárnik.

B. Vytvorenie akčného plánu pre zavedenie antimikrobiálnej politiky

Tab. č. 3


 Schéma akčného plánu pre zavedenie antimikrobiálnej politiky			
Nástroje	Charakteristika	Časový plán	Zodpovednosť
Interpretované odčítanie testov citlivosti a komentáre ku antibiogramu	interpretačné komentáre ku testom citlivosti v súlade s EUCAST (resp. slovenská verzia EUCAST), PK/PD prediktívne parametre, farmakologický expertný komentár	Krátkodobý	lekár so špecializáciou v odbore klinická mikrobiológia
Vytvorenie antimikrobiálneho formulára	zoznam nevyhnutných účinných látok, ktoré sú potrebné pre liečbu a profylaxiu podľa zamerania nemocnice, spektra hospitalizovaných pacientov, lokálnej epidemiologickej situácie, rozdelenie na voľné a viazané, určenie kompetencie preskripcie viazaných antimikrobiálnych látok, stanovenie intervalu revízie a aktualizácie formulára a určenie člena skupiny zodpovedného za aktualizáciu antimikrobiálneho formulára	Krátkodobý	Komisia KRALAPNI v spolupráci s lekármi príslušných špecializácií
Vypracovanie a priebežná aktualizácia lokálnych odporúčaní ATB terapie	vypracovanie návodov pre empirickú a cieľnú terapiu a profylaxiu najčastejšie sa vyskytujúcich infekčných ochorení a infekčných komplikácií (pooperačné a iné) v zdravotníckom zariadení, s ohľadom na stav a vývoj antibiotickej rezistencie (mechanizmov rezistencie)	Priebežne	Komisia KRALAPNI v spolupráci s lekármi príslušných špecializácií
Konziliárna činnosť pre laboratórnu diagnostiku infekčných ochorení	správny odber a transport biologického materiálu, voľba miesta odberu, typu biologického materiálu, odberovej súpravy, diagnostického testu, spektrum diagnostických testov, interpretácia výsledkov laboratórnych analýz	Priebežne	lekár so špecializáciou v odbore klinická mikrobiológia

Schéma akčného plánu pre zavedenie antimikrobiálnej politiky

(pokračovanie tab. č. 3)

Nástroje	Charakteristika	Časový plán	Zodpovednosť
Konziliárna činnosť pre racionálnu antimikrobiálnu terapiu	výber antimikrobiálnych látok, optimalizácia a personalizácia dávkovania so zohľadnením veku, hepatálnych a renálnych funkcií, optimalizácia dĺžky liečby, sekvenčná liečba, schvaľovanie preskripcie viazaných antimikrobiálnych látok, predikcia hladín, návrh úvodnej a udržiavacej dávky a intervalu na základe farmakokinetických programov, odporúčanie na monitorovanie terapeutických hladín, schvaľovanie a monitoring off label antimikrobiálnej liečby, výber ATB pre špecifické skupiny pacientov (tehotné a dojčiace, ženy, deti, dialyzovaní pacienti, starší a krehkí pacienti, pacienti so zníženou funkciou eliminačných orgánov, pacienti so zníženou absorpciou a pod.)		lekár so špecializáciou v odbore infektológia, klinická farmakológia, OAIM, interná medicína, klinická mikrobiológia, v rámci oddelenia lekár špecializujúci sa na antimikrobiálnu liečbu, v spolupráci s klinickým farmaceutom
Monitoring	terapeutický monitoring vankomycínu a aminoglykozidov, vorikonazolu a podľa potreby ďalších antimikrobiálnych látok	Strednodobý	lekár so špecializáciou v odbore klinická farmakológia/farmaceut so špecializáciou v odbore klinická farmácia, lekár so špecializáciou v odbore klinická mikrobiológia
Sledovanie (surveillance)	sledovanie rezistencie na antimikrobiálne lieky a mechanizmov rezistencie	Priebežne	lekár so špecializáciou v odbore klinická mikrobiológia
	sledovanie spotreby antimikrobiálnych liekov	Priebežne	farmaceut so špecializáciou v odbore klinická farmácia/nemocničný lekárnik

Nástroje	Charakteristika	Časový plán	Zodpovednosť
Edukácia a spätná väzba	<p>pravidelná edukácia zdravotníckeho personálu v rámci zariadenia, vzdelávanie stredného zdravotníckeho personálu sa zameriava na dodržiavanie dávkovania indikovaných liekov (dávkové intervaly, spôsob podania, stabilita infúzných zmesí s obsahom antimikrobiálnych liekov, dĺžka trvania infúzie) a na dodržiavanie zásad správneho odberu, uskladnenia a transportu vzoriek na mikrobiologické vyšetrenie.</p> <p>Edukácia lekárov v správnom používaní antimikrobiálnych liekov (dodržiavanie lokálnych ŠDTP, chirurgickej profylaxie, liekového formulára, intervenčných opatrení, správnej interpretácii výsledkov laboratórnych vyšetrení, edukácia o načasovaní odberu vzoriek na terapeutické monitorovanie hladín), spätná väzba, oboznámenie zdravotníckeho personálu s výsledkami zavedených opatrení, s cieľom ďalšej motivácie zlepšovať sa</p>	Dlhodobý	členovia KRALAPNI v súlade s ich odbornou kompetenciou, pod dohľadom vedúceho KRALAPNI

Poznámka: Podľa BSAC, 2018, upravené

1. Odôvodnenie testovania

Testovanie citlivosti na antimikrobiálne látky je kľúčovou úlohou laboratórií klinickej mikrobiológie, má priamy dopad na preskripciu antibiotík B, III (Davea, 2017). Je podkladom pre revíziu empirickej liečby a cieleňú liečbu infekčných ochorení a podkladom pre prípravu pravidelných prehľadov citlivosti mikroorganizmov na antimikrobiálne látky pre nemocničné oddelenia a ambulantný spád. Získané prehľady slúžia pre prípravu lokálnych odporúčaní pre empirickú liečbu najčastejšie sa vyskytujúcich komunitných infekcií a nemocničných infekčných komplikácií a pre profylaxiu. Zistenie výrazného nárastu rezistencie na určité antimikrobiálne lieky umožňuje prijímanie efektívnych nástrojov antibiotickej politiky komisiou KRALAPNI, ako je reštrikcia určitej skupiny antimikrobiálnych liekov. Včasná detekcia a hlásenie kmeňov s epidemiologicky významným mechanizmom rezistencie ošetrojúcemu lekárovi a nemocničnému epidemiológovi/ verejnemu zdravotníkovi umožňuje rýchle prijímanie protiepidemických opatrení na zabránenie ich šírenia.

2. Laboratórny algoritmus

Základnou podmienkou pre testovanie citlivosti a detekciu mechanizmov rezistencie na antimikrobiálne látky je získanie čistej kultúry a identifikácia izolovaného kmeňa. Zostava testovaných antimikrobiálnych látok a testovaný mechanizmus rezistencie sa volí v súlade s odporúčaním EUCAST http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ podľa druhu

etiologického agens, lokalizácie infekčného procesu, diagnózy. Iná zostava sa volí u ambulantných a hospitalizovaných pacientov a tiež v závislosti od miestnej epidemiologickej situácie.

2.1 Interpretácia testov citlivosti a komentáre k testom citlivosti na antimikrobiálne látky

Pri odčítavaní výsledkov v laboratóriu je potrebné aplikovať odborné pravidlá, ktoré zahŕňajú aj detekciu mechanizmov rezistencie, tzv. **interpretované odčítanie antibiotikogramu a expertné pravidlá**. Určené testovacie média, veľkosť inokula, inkubácia, veľkosť inhibičných zón a break-pointy, spôsob odčítania výsledkov, interpretácia výsledkov podľa expertných pravidiel, detekcia mechanizmov rezistencie a vnútorná kontrola kvality sa v zásade riadia pravidelne aktualizovanými záväznými dokumentmi EUCAST dostupnými na internetovej stránke <http://www.eucast.org/>. Národné referenčné centrum pre sledovanie rezistencie mikroorganizmov na antibiotiká a Národná break-pointová komisia MZ SR pravidelne pripravujú doplnenú slovenskú mutáciu príslušných dokumentov s ohľadom na dostupnosť a spektrum antimikrobiálnych látok používaných v SR.

Podkladom pre cieľnú liečbu je vyšetrenie citlivosti etiologického agens v mikrobiologickom laboratóriu. Metóda a interpretácia vyšetrenia je možná v dvoch formách – kvalitatívne a kvantitatívne testovanie citlivosti.

Kvalitatívne testovanie citlivosti sa vykonáva najčastejšie štandardizovanou difúznou diskovou metódou využívajúcou papierové disky napustené antimikrobiálnou látkou o definovanej koncentrácii, ktoré sa umiestnia na povrch testovacieho média, už naočkovaného kalibrovaným inokulom pripraveným z čistej kultúry testovaného kmeňa. Okolo diskov umiestnených na agare sa vytvorí antimikrobiálny koncentračný gradient. Po inkubácii slúži priemer zón inhibície získaných okolo diskov na klinickú interpretáciu – **citlivý (C), citlivý pri zvýšenej expozícii (I), alebo rezistentný (R)**. Táto interpretácia predikcie účinku antibiotika sa dotýka len všeobecne dosahovaných sérových hladín antibiotika pri podaní štandardných dávok. Kvalitatívne vyšetrenie možno realizovať aj dilučnou, resp. mikrodilučnou metódou testovania, pričom sa použijú koncentrácie antibiotika zodpovedajúce príslušným break-pointom.

Výsledok kvalitatívneho vyšetrenia citlivosti nezohľadňuje individuálne farmakokinetické a kvantitatívne farmakodynamické parametre (PK/PD) antimikrobiálnych látok, preto dávku zvoleného lieku, na ktoré je patogén citlivý, je nutné približovať k hornej hranici odporúčaného dávkovania.

Kvantitatívnym vyšetrením citlivosti sa stanoví **MIC (minimálna inhibičná koncentrácia)**, t.j. najnižšia koncentrácia antimikrobiálnej látky, ktorá zastavuje množenie daného mikroorganizmu (vo výsledku sa udáva v mg/l). Na stanovenie je možné použiť dilučnú makrometódu, mikrometódu alebo test s gradientom antibiotík (E-test). Pokiaľ laboratória využívajú komerčné metódy pre automatizované vyšetrenie citlivosti, je potrebné dodržiavať pokyny výrobcov. Klinická interpretácia MIC sa opäť hodnotí ako – **citlivý (C), citlivý pri zvýšenej expozícii (I), alebo rezistentný (R)**. Táto interpretácia predikcie účinku antibiotika

sa rovnako ako u kvalitatívnych testov dotýka len všeobecne dosahovaných sérových hladín antibiotika pri podaní štandardných dávok.

Čím je hodnota MIC vyššia, tým väčšia dávka antimikrobiálneho lieku je potrebná na zastavenie množenia daného mikroorganizmu v laboratórnych podmienkach. In vivo je situácia ešte komplikovanejšia. Farmakokinetika liekov závisí od klinického stavu pacienta a dosiahnuté hladiny v cieľovom tkanive nemusia dosahovať hodnoty MIC. Pre usmrtenie bakteriálnej populácie sú pri tom potrebné oveľa vyššie koncentrácie ATB, t.j. **minimálna baktericídna koncentrácia (MBC)**. Vyšetrenia MBC sa však pre finančnú a časovú náročnosť v praxi nevykonávajú.

Hodnotenie laboratórneho vyšetrenia citlivosti pomocou všeobecne platných **klinických break-pointov** (hraničných koncentrácií pre jednotlivé antimikrobiálne látky) vo výsledku nie je optimálne. Presnejšiu predikciu úspešnosti liečby poskytujú individualizované prediktívne PK/PD parametre ($T > MIC$; C_{max}/MIC ; AUC_{24}/MIC). Možno ich vypočítať pomocou matematických modelov integrujúcich kvantitatívnu in vitro citlivosť pôvodcu infekcie s farmakokinetickými údajmi od daného pacienta. Pomocou týchto PK/PD prediktívnych parametrov možno individuálne optimalizovať antibiotickú liečbu tak z hľadiska výberu antibiotickej látky, ako aj optimalizácie dávkovania. Podobne, farmakologické prediktívne parametre umožňujú v porovnaní s klinickými break-pointami aj presnejšie posúdiť očakávaný prienik antibiotika do infekciou postihnutých tkanív. Tento prístup má osobitný význam pri liečbe infekcií, kde je nevyhnutné dosiahnuť v tkanive dostatočné koncentrácie pre baktericídny účinok antibiotika (sepsa, ťažké systémové infekcie, imunokompromitovaný pacient, infekcie málo prekrvených tkanív, abscesy, empyémy, infekcie spojené s prítomnosťou cudzorodého materiálu).

Zostavy testovaných antibiotík (tabuľka č. 4)

Výber testovaných antibiotík závisí na identifikácii izolovaného kmeňa, pôvode vzorky, klinickej diagnózy a závažnosti klinického stavu. Zostava obsahuje:

- **antibiotiká prvej voľby** pre liečbu infekcie spôsobenej daným druhom patogéna,
- **alternatívne antibiotiká** podávané v prípade kontraindikácie antibiotika prvej voľby (napr. alergia) alebo pri rezistencii na antibiotikum voľby,
- **indikátorové antibiotiká** na detekciu mechanizmov rezistencie.

Selektívne (výberové) reportovanie výsledkov testovania antimikrobiálnych látok preukázateľne optimalizuje preskripciu liekov. Nedávna retrospektívna štúdia preukázala signifikantné zníženie používania ciprofloxacínu a následne aj rezistenciu gramnegatívnych baktérií na ciprofloxacín **C, III** (Langford *et al.*, 2016). Podstatou selektívneho reportovania je neuvádzať niektoré antimikrobiálne látky, ktorých spotrebu chceme obmedziť, vo výsledku testovania, ak ide o citlivý kmeň. Výsledok iných, ako prvolíniových antibiotík sa uvedie len v prípade, ak ide o kmeň rezistentný na tieto antibiotiká.

Tab. č. 4

 Odporúčané zostavy antibiotík, testovanie mechanizmov rezistencie a komentáre k výsledkom				
Mikroorganizmus	Základná zostava	Doplnkové ATB	Mechanizmus rezistencie	Komentáre k výsledku testu citlivosti
β-hemolytické streptokoky skupín A, B, C, G	penicilín, erytromycín, klindamycín	levofloxacín, tetracyklín. V prípade urogenitálnych infekcií kotrimoxazol a pri náleze <i>S. agalactiae</i> aj nitrofurantoin	<ul style="list-style-type: none"> - Testovanie indukčibilnej rezistencie na klindamycín - D fenomén - Komentár pri prítomnosti D fenoménu: Klindamycín je použiteľný v krátkodobej liečbe infekcií kože a mäkkých tkanív 	<ul style="list-style-type: none"> - Citlivosť na penicilín sa vzťahuje aj na ampicilín, amoxicilín, cefalosporíny generácie, cefuroxím, ceftriaxón a cefotaxim - Pre <i>Streptococcus agalactiae</i> sa citlivosť na penicilín nevzťahuje na fenoxymetylpenicilín a isoxazolylpenicilíny - Citlivosť na erytromycín znamená citlivosť na azitromycín, klaritromycín a roxitromycín - Citlivosť na tetracyklín sa vzťahuje na doxycyklin a minocyklín
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	oxacilín (indikátorové ATB rezistencie na betalaktámy), erytromycín, klindamycín, kotrimoxazol	levofloxacín, tetracyklín	<ul style="list-style-type: none"> - Skrining rezistencie na betalaktámové antibiotiká - oxacilín 1 µg disk - Testovanie indukčibilnej rezistencie na klindamycín - D fenomén - Opcionálne: testovanie rezistencie na fluorochinolóny - norfloxacín 10 µg disk 	<ul style="list-style-type: none"> - Komentovať výsledok skriningového testu na mechanizmy rezistencie na betalaktámové antibiotiká v súlade s aktuálnymi zásadami EUCAST - Citlivosť na erytromycín sa vzťahuje na azitromycín, klaritromycín a roxitromycín - Citlivosť na tetracyklín sa vzťahuje na doxycyklin a minocyklín
<i>Streptococcus viridans</i>	penicilín (indikátorové ATB β-laktámovej rezistencie), ampicilín erytromycín (pre účely testu D-fenoménu), klindamycín	cefuroxím cefotaxím, vankomycín, gentamicín HLR ³	<ul style="list-style-type: none"> - Skrining rezistencie na betalaktámové antibiotiká - benzylpenicilín 1 jednotkový disk - Testovanie indukčibilnej rezistencie na klindamycín - D fenomén - Testovanie HLR na gentamicín - stanovením MIC gentamicínu 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefuroxím iba na i.v. použitie - Komentár k výsledku testu indukčibilnej rezistencie na klindamycín - Komentár k HLR na gentamicín

Odporúčané zostavy antibiotík, testovanie mechanizmov rezistencie a komentáre k výsledkom (pokračovanie tab. č. 4)

Mikroorganizmus	Základná zostava	Doplnkové ATB	Mechanizmus rezistencie	Komentáre k výsledku testu citlivosti
Staphylococcus spp.	cefoxitín (indikátorové ATB meticilín rezistencie), erytromycín, klindamycín, kotrimoxazol, tetracyklín	ciprofloxacín vankomycín, linezolid gentamicín nitrofurantoin pri inf. dolných močových ciest spôsobených S. saprophyticus	- Skríning meticilín rezistencie - cefoxitín 30 µg disk - Testovanie inducibilnej rezistencie na klindamycín - D fenomén - Opcionálne: testovanie rezistencie na fluorochinolóny - norfloxacín 10 µg disk	- Komentár k výsledku skríningu meticilínovej rezistencie - Komentár k výsledku testu inducibilnej rezistencie na klindamycín. Citlivosť na erytromycín sa vzťahuje na azitromycín, klaritromycín a roxitromycín - Citlivosť na tetracyklín sa vzťahuje na doxycyklin a minocyklín
Enterococcus spp.	ampicilín ciprofloxacín,	kotrimoxazol (nekompl. IMC), vankomycín, linezolid gentamicín HLR tigecyklin		- <u>Komentár pri gentamicín HLR citlivý:</u> nízka úroveň rezistencie na gentamicín, očakáva sa synergický účinok pri kombinácii s penicilínovými alebo glykopeptidovými antibiotikami, v prípade, že je kmeň na tieto antibiotiká citlivý - <u>Komentár pri gentamicín HLR rezist.:</u> vysoká úroveň rezistencie na gentamicín, bez synergického účinku pri kombinácii s penicilínovými a glykopeptidovými antibiotikami - Tigecyklin je vhodný pre liečbu intraabdominálnych infekcií, infekcií kože a mäkkých tkanív
Listeria monocytogenes	penicilín, ampicilín, erytromycín, kotrimoxazol	meropeném		- Citlivosť na penicilín sa vzťahuje iba na benzylpenicilín

**Odporúčané zostavy antibiotík, testovanie mechanizmov rezistencie
a komentáre k výsledkom (pokračovanie tab. č. 4)**

Mikroorganizmus	Základná zostava	Doplnkové ATB	Mechanizmus rezistencie	Komentáre k výsledku testu citlivosti
Corynebacterium spp.	vankomycín klindamycín ciprofloxacín gentamicín tetracyklín	linezolid		
Haemophilus influenzae	penicilín (indikátorové ATB β -laktámovej rezistencie), ampicilín, amoxicilín-klavulanát, cefuroxím, kotrimoxazol	tetracyklín ciprofloxacín, cefotaxím azitromycín klaritromycín		- Komentár k skríningu betalaktámovej rezistencie - Citlivosť na tetracyklín sa vzťahuje na doxycyklín a minocyklín - Cefuroxím iba pre parenterálne použitie
Moraxella catarrhalis	amoxicilín-klavulanát, cefuroxím, kotrimoxazol	ciprofloxacín, tetracyklín erytromycín		- Citlivosť na erytromycín sa vzťahuje na azitromycín, klaritromycín a roxitromycín - Citlivosť na tetracyklín sa vzťahuje na doxycyklín a minocyklín
Neisseria gonorrhoeae	penicilín cefixím cefotaxím ciprofloxacín tetracyklín	spektinomycín		- Citlivosť na penicilín sa vzťahuje na benzylpenicilín
Neisseria meningitidis	penicilín ampicilín cefotaxím ciprofloxacín rifampicín azitromycín	meropeném		- Citlivosť na penicilín sa vzťahuje na benzylpenicilín - Ciprofloxacín, rifampicín, azitromycín použiteľné iba pre profylaxiu meningitídy

Mikroorganizmus	Základná zostava	Doplnkové ATB	Mechanizmus rezistencie	Komentáre k výsledku testu citlivosti
Enterobacterales	ampicilín amoxicilín- klavulanát, cefuroxím, cefotaxím, gentamicín, ciprofloxacín, kotrimoxazol	fosfomycín (nekomplik. IMC) piperacilín-tazobaktám, meropeném		
Campylobacter jejuni/coli	erytromycín ciprofloxacín tetracyklín gentamicín			- Citlivosť na erytromycín sa vzťahuje na azitromycín, klaritromycín - Citlivosť na tetracyklín sa vzťahuje aj na doxycyklín
Pseudomonas spp.	gentamicín, ciprofloxacín	piperacilín-tazobaktám, ceftazidím, amikacín, meropeném, kolistín		
Acinetobacter baumannii	ampicilín- sulbaktám, gentamicín, ciprofloxacín, kotrimoxazol	meropeném, tobramycín, kolistín		
Stenotrophomonas maltophilia	kotrimoxazol			
Helicobacter pylori	amoxicilín klaritromycín levofloxacín tetracyklín metronidazol rifampicín			
Anaeróbné baktérie (okrem C. difficile)	penicilín klindamycín metronidazol	vankomycín chloramfenikol meropeném		- Citlivosť na penicilín sa vzťahuje na benzylpenicilín, ampicilín, amoxicilín, piperacilín a tikarcilín
C. difficile	metronidazol vankomycín	fidaxomicín		

Poznámka: HLR - vysoký stupeň rezistencie na aminoglykozidy - mikroorganizmy nevykazujú synergiu s β -laktámovými antibiotikami a glykopeptidmi; IMC - infekcie močových ciest


2.2 Vytvorenie formulára pre hodnotenie antimikrobiálnej liečby

Komisia zostavuje a schvaľuje **formulár na predpis antimikrobiálnych liekov** (tzv. *antimikrobiálny formulár*), ktorý zahŕňa zoznam antimikrobiálnych liekov používaných v danom ústavnom zdravotníckom zariadení. **Formulár musí obsahovať liečivá prvej voľby, a ak nie sú bežne dostupné, má iniciovať ich zabezpečenie cestou mimoriadneho dovozu na základe povolenia o terapeutickom použití neregistrovaného lieku, ktoré vydáva MZ SR.** Antimikrobiálne lieky sa kategorizujú do troch skupín:

- **Voľné antimikrobiálne lieky (zelená kategória)** – preskripcia bez obmedzení.
- **Viazané antimikrobiálne lieky (oranžová kategória)** – preskripcia je viazaná na súhlas špecialistu povereným KRALAPNI.
- **Prísne viazané antimikrobiálne lieky (červená kategória)** – rezervné antibiotiká, antimykotiká a antivirotiká poslednej línie, ktoré sú rezervované na

liečbu infekcií vyvolaných multirezistentnými patogénmi, alebo ide o lieky so silnou toxicitou alebo finančne nákladné lieky. Lieky červenej kategórie je možné použiť až po konzultácii a schválení špecialistom povereným KRALAPNI.

Tab. č. 5

 Návrh rozdelenia antimikrobiálnych látok		
Voľné antimikrobiálne lieky	Viazané antimikrobiálne lieky	Prísne viazané antimikrobiálne lieky
benzylpenicilín, fenoxymetylpencilín oxacilín ³ (flucloxacilín ³) p.o., i.v. ampicilín, amoxycilín amoxycilín/klavulanát p.o., i.v. cefprozil p.o., cefadroxil p.o. cefazolín i.v. cefuroxím p.o., i.v. ofloxacin ² , ciprofloxacín ² , levofloxacin ² p.o., i.v. kotrimoxazol p.o., i.v. trimetoprim ³ p.o. klaritromycín p.o., i.v. klindamycín p.o., i.v. doxycyklin p.o., i.v. metronidazol p.o., i.v. nitrofurantoin ³ p.o. fosfomycín p.o. itrakonazol p.o., flukonazol p.o., i.v. acyklovir p.o, i.v.	ampicilín/sulbaktam p.o., i.v. cefixim i.v., p.o. ¹ cefotaxím, ceftriaxón ceftazidím cefepim gentamicín tobramycín ⁴ piperacilín/tazobaktám cefoperazón/sulbaktám imipeném/cilastatin meropeném ertapeném amikacín moxifloxacin ² p.o., i.v. vankomycín kolistín	teikoplanín linezolid p.o., i.v. tigecyklín i.v. ceftazidim/avibaktám ceftolozán/tazobaktám ceftarolín daptomycín dalbavancín fidaxomicín p.o. rifampicín p.o., i.v. lipidové formy amfotericínu B i.v. vorikonazol i.v. posakonazol i.v. kasprofugin i.v. anidulafungin i.v. mikafungin i.v. gancyklovir i.v. cidofovir valaciklovir valganciklovir

1) **Perorálne cefalosporíny 3. generácie** – je vhodné obmedziť ich používanie len na vybrané indikácie a cieľnú liečbu, kedy nie je možné použitie iných antibiotík bežne odporúčaných na liečbu týchto infekcií.

2) **Fluorochinolóny** – sú silným induktorom rezistencie a môžu spôsobiť závažné nežiaduce účinky; je vhodné obmedziť ich používanie len na vybrané indikácie a cieľnú liečbu, kedy nie je možné použitie iných antibiotík bežne odporúčaných na liečbu týchto infekcií.

3) Antimikrobiálne látky bez registrácie v SR,

4) Antibiotikum na mimoriadny dovoz.

Formulár musí zohľadňovať lokálnu epidemiologickú situáciu vo výskyte antimikrobiálnej rezistencie. Ak je rezistencia na určitú skupinu antimikrobiálnych liekov príliš vysoká, alebo je iný dôvod na reštrikciu (napr. selekčný tlak), komisia obmedzí používanie daného lieku prostredníctvom formulára. Formulár musí byť najmenej 1x ročne revidovaný a jeho dodržiavanie je potrebné kontrolovať. Nové antimikrobiálne lieky musí komisia pred zapísaním do zoznamu schváliť, pričom zväží ich účinnosť, bezpečnosť a cenu. Do antimikrobiálneho formulára sa uvádzajú účinné látky. Výber konkrétneho lieku realizuje nemocničná lekáreň a zabezpečuje dostupnosť liekov. Formulár môže obsahovať okrem názvu účinnej látky lieku a liekovej formy aj doplnkové informácie, ako je odporúčaná dávka, či cena odporúčanej dennej liečby. Schvaľovanie je možné viacerými spôsobmi (písomne prostredníctvom osobitnej žiadanky, elektronicky), konkrétny spôsob si určí komisia. Zároveň komisia určí podmienky pre predpis a výdaj antimikrobiálnych liekov z nemocničnej lekárne.

Viazané antimikrobiálne lieky sa musia predpisovať individuálne na konkrétneho pacienta. Najvhodnejší je predpis na obmedzený počet dní, čo podporí automatické prehodnotenie liečby napr. na 3. deň (*antibiotic time-out*). Súčasťou požiadavky na schválenie viazaného a prísne viazaného antimikrobiálneho lieku musia byť aj nevyhnutné informácie o klinickom stave pacienta, zdôvodnenie indikácie a kontakt na ošetrojúceho lekára. To umožňuje špecialistom určeným komisiou vykonať kontrolu spravidla na 3. deň liečby (*antibiotic time-out*).


V nemocnici musí byť zabezpečená trvalá 24-hodinová dostupnosť vybraných viazaných antimikrobiálnych liekov pre použitie vo vitálnych indikáciách, tzv. **pohotovostná rezerva**. Spravidla to býva na klinikách/oddeleniach intenzívnej medicíny, ktoré sú zodpovedné za jej priebežné dopĺňanie.

2.3 Vytváranie odborných odporúčaní pre antimikrobiálnu liečbu

Správny antimikrobiálny liek

Správna voľba antimikrobiálneho lieku je kľúčová pre zvládnutie infekcie. Pri výbere musíme zohľadniť charakter infekcie, faktory pacienta, lokálnu epidemiologickú situáciu a najčastejších pôvodcov danej infekcie. Výsledkom rozhodovacieho procesu je **personalizovaná (individualizovaná) liečba**. V úvode liečby je výber antibiotika zvyčajne zložitý, keďže ešte nemáme k dispozícii výsledky mikrobiologických vyšetrení. V takomto prípade sa liečba indikuje **empiricky**. Takáto liečba sa označuje aj ako kalkulovaná.. Pokiaľ sú už k dispozícii výsledky mikrobiologického vyšetrenia (pôvodca, prípadne aj jeho „in vitro“ citlivosť na antimikrobiálne látky), liečba sa riadi princípmi **cielenej** racionálnej antimikrobiálnej liečby (správne antibiotikum a optimalizácia dávkového režimu).

Tab. č. 6

 Faktory pre výber antimikrobiálneho lieku	
Faktory infekcie	<ul style="list-style-type: none"> - Akútna/chronická infekcia - Miesto vzniku infekcie - komunitné/nemocničné - očakávame odlišné patogény v závislosti od miesta vzniku infekcie. Pri nemocničných infekciách je dôležitý aj časový faktor, rozdeľujeme ich na včasné (1. - 4. deň hospitalizácie, pôvodcami sú endogénne, spravidla komunitné kmene) a neskoré (od 5. dňa hospitalizácie, spravidla MDR kmene) - Ložisko infekcie - zvolené antimikrobiálne látky musia mať dobrý prienik do ložiska a spektrum účinku lieku musí zahŕňať predpokladané patogény - Prítomnosť cudzieho telesa - mikroorganizmy sa vyznačujú rastom v biofilme. Ak je to možné, je spravidla potrebné odstránenie cudzieho telesa (intravenózne kanyly, močové katétre, implantáty) alebo sa v kombinácii použijú lieky, ktoré ovplyvňujú tvorbu biofilmu
Mikrobiologické faktory	<ul style="list-style-type: none"> - Lokálne prehľady rezistencie na antibiotiká - Aktuálny mikrobiologický nález u pacienta - je potrebné zohľadniť všetky doterajšie výsledky mikrobiologických vyšetrení, kolonizáciu nemocničnou flórou a i. - Prítomnosť rizikových faktorov pre infekcie MDR kmeňmi
Faktory pacienta	<ul style="list-style-type: none"> - Vek, hmotnosť, gravidita, laktácia, stav eliminačných orgánov - Stav imunity a závažnosť klinického stavu pacienta (ľahšie alebo závažné infekcie) - Komorbidity a súbežná farmakoterapia (liekové interakcie), doterajšia antimikrobiálna liečba - Alergická anamnéza

Upravené podľa: Beneš, 2018 a Kónyová, 2019

Správna dávka, časový interval a cesta podávania antimikrobiálnej látky

Po výbere správnej antimikrobiálnej látky je dôležité zvoliť správny dávkový režim. Ak sú antimikrobiálne lieky podávané nesprávne, resp. v nesprávnej dávke, či časovom intervale, ich účinok nemusí byť dostatočný. Práve naopak, pri nízkych hladinách dochádza k selekcii rezistentných mutánt. Dávkovanie je potrebné optimalizovať podľa farmakokinetických a farmakodynamických parametrov, špecifických vlastností liekov, stavu pacienta, prítomnosti poškodenia eliminačných orgánov, prítomnosti drenážnych a preplachových systémov a podľa veku a hmotnosti pacienta. Pre optimalizáciu dávkovania a minimalizáciu rizika vzniku nežiaducich účinkov vyžadujú niektoré lieky terapeutické monitorovanie hladín s následnou úpravou dávky podľa získaných výsledkov (aminoglykozidy, vankomycín, prípadne iné antibiotiká a vorikonazol).


Správna dĺžka liečby

Dĺžka liečby musí byť prísne individualizovaná. Závisí od použitého antimikrobiálneho lieku, typu, závažnosti a lokalizácie infekcie, etiologického agens a odpovede pacienta na liečbu. Pri adekvátnej liečbe dochádza k rýchlej eradikácii etiologického agens. Antibiotiká sú lieky bezpečné, ale ich použitie je spojené so vznikom komplikácií, ktorých riziko narastá s dĺžkou liečby. Medzi možné komplikácie patrí alergická reakcia, kvasinková a bakteriálna

superinfekcia, vznik rezistencie, infekcia *Clostridium difficile*, či pri parenterálnej liečbe vznik katérových infekcií. Vo všeobecnosti platí, že antimikrobiálne látky nepodávame zbytočne dlho, je potrebné ich vysadiť ihneď po zvládnutí daného zápalového ochorenia. Dlhšia liečba je potrebná pri chronických, intracelulárne prebiehajúcich a infekciách v miestach so sťaženým prienikom antimikrobiálnych látok.

Dôležitou súčasťou programu antimikrobiálnej politiky je aplikácia algoritmu racionálnej antimikrobiálnej liečby založeného na princípe „*antimicrobial timeout*“, t.j. na 2.-3. deň vyprší čas, na ktorý boli antibiotiká indikované a je potrebné ich prehodnotiť. V anglickej literatúre je tento postup označovaný ako: „*Start smart* → *Then focus*“ (Public Health England, 2015). Antibiotickú liečbu je potrebné začať čo najskôr v súlade so zásadami racionálnej antibiotickej liečby (*start smart*) → nasleduje prehodnotenie liečby po 48-72 hodinách (*then focus*). Častou chybou je neprehodnocovanie nasadenej antimikrobiálnej liečby po získaní všetkých laboratórnych výsledkov a opätovné posúdenie klinického stavu pacienta podľa vyššie popísaného princípu „*then focus*“, resp. *antibiotic timeout*. **Posúdenie efektu nasadenej liečby** je potrebné vykonať spravidla **o 48 až 72 hodín**. Na základe získaných výsledkov, vrátane mikrobiologických, sa opätovne posúdi, či naozaj ide o infekciu, rozhodne sa o pokračovaní úvodnej empirickej liečby, alebo je potrebné nasadiť cielenú antimikrobiálnu liečbu na základe výsledku mikrobiologického vyšetrenia. Ak sa zistí, že príčinou nie je infekcia, antimikrobiálna liečba sa zastaví. Posúdenie cesty podania sa vykonáva opakovane. Ak je to možné, prechádza sa po zvládnutí akútnej fázy ochorenia na p.o. formu účinného lieku (sekvenčná liečba). Takáto liečba je pre pacienta bezpečnejšia (znížené riziko kanylových infekcií, tromboflebitíd), menej invazívna, pre personál časovo nenáročná a pre nemocnicu menej nákladná.

Tab. č. 7

	Revízia antimikrobiálnej liečby
<p>Spravidla na 3. deň (po 48 - 72 hodinách) po začatí empirickej antimikrobiálnej liečby, sa musí v súlade s algoritmom vykonať revízia doterajšej terapie. Po zhodnotení klinického stavu, laboratórnych vyšetrení a výsledkov mikrobiologického vyšetrenia sa zvolí ďalší vhodný postup:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ „Stop“ - zastavenie liečby, ak nie sú prítomné známky infekcie ➤ „Switch“ - prechod z parenterálnej na p.o. liekovú formu antimikrobiálnej látky (sekvenčná liečba), ak pacient nemá kontraindikácie p.o. podania a epidemiologická situácia na oddelení to dovoľuje (kontraindikáciou je výskyt MDR na oddelení) ➤ „Change“ - zmena antimikrobiálnej liečby: <ul style="list-style-type: none"> • deeskalácia na úzkospektrálne antimikrobiálne lieky alebo lieky s nižšou toxicitou, pokiaľ to epidemiologická situácia na oddelení dovoľuje (kontraindikáciou je výskyt MDR na oddelení) • cielená liečba pri neúčinnosti doterajšej liečby, zmena podľa výsledku citlivosti mikrobiologického vyšetrenia etiologického agens ➤ „Continue“ - pokračovanie v doterajšej liečbe, ďalšia revízia po 24 hodinách 	

Poznámka: Upravené, CDC, 2017; Public Health England, 2015

Deeskalácia je stratégia liečby, kedy sa začína vysokou účinnou dávkou širokospektrálneho ATB a po identifikácii kmeňa sa liečba podľa výsledku mikrobiologického vyšetrenia zmení

na vhodné účinné úzkospektrálne ATB (Firment, 2010). Zároveň sa počas revízie musí opätovne posúdiť výška dávky a dávkového intervalu (zmena renálnych funkcií, hemodialýza, zmena distribučného priestoru a pod.), cesta podania a dĺžka liečby. **Deeskalácia u závažných infekcií a v podmienkach zlej epidemiologickej situácie je však zložitá a všeobecne sa neodporúča!**

2.4 Konziliárna činnosť pre laboratórnu diagnostiku infekčných ochorení

Identifikácia pôvodcov infekcie je základom pre prehodnotenie liečby po 48-72 hodinách (*antibiotic-timeout*), následnú deeskaláciu a cielenú liečbu. **Odber vhodného biologického materiálu na mikrobiologické vyšetrenie** sa vykonáva vždy **pred nasadením antimikrobiálnej liečby**. Druh odberu závisí od závažnosti klinického stavu pacienta, lokalizácie infekcie a od predpokladaných patogénov. Dobrá lokálna dostupnosť mikrobiologických vyšetrení a spolupráca s klinickým mikrobiológom je základným predpokladom vhodne zvolenej antimikrobiálnej liečby. Nevykonanie odberov pred podaním ATB je závažným porušením algoritmu antibiotickej liečby a môže viesť k ťažkému poškodeniu pacienta.

Pre orientačnú, rýchlu detekciu pravdepodobného pôvodcu má nezastupiteľný význam mikroskopický preparát biologického materiálu (napr. krv, likvor, exudát, spútum) farbený podľa Grama. Klinický mikrobiológ na základe typickej morfológie, ako aj počtu baktérií vo vzťahu k leukocytom, môže v deň odberu poskytnúť ošetrojúcemu lekárovi dôležitú informáciu o predpokladanej etiológii infekcie. Rýchlu diagnostiku nám tiež umožňuje detekcia antigénov v klinickom materiáli, napr. antigén vírusu chrípky, RSV, respiračných adenovírusov vo výteroch/výplachoch nosohltana, antigén *Streptococcus pyogenes* vo výteroch z hrdla, antigén *Streptococcus pneumoniae* a *Legionella pneumophila* v moči, antigény a toxíny *Clostridium difficile*, antigény *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolica*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Listeria monocytogenes*, adenovírusov, norovírusov, rotavírusov, astrovírusov, enterovírusov v stolici a iné podľa ponuky príslušného mikrobiologického laboratória. Je predpoklad, že v budúcnosti sa postupne budú čoraz viac používať na rýchlu diagnostiku aj oveľa citlivejšie molekulárne metódy.

Kritický výsledok mikrobiologického vyšetrenia je výsledok, ktorý môže byť spojený s ohrozením základných životných funkcií pacienta alebo s nutnosťou okamžitého lekárskeho zásahu (vitálna indikácia). Kritické výsledky musia byť v čo najkratšom časovom intervale hlásené ošetrojúcemu lekárovi. Klinický mikrobiológ hlási vybrané výsledky rýchlych diagnostických metód, napr. výsledky mikroskopického vyšetrenia pozitívnych hemokultúr a likvoru (výsledok farbenia podľa Grama). Počas konzultácie pri návrhu antimikrobiálnej liečby vezme do úvahy klinický stav pacienta, predpokladané ložisko infekcie a výsledky ostatných vyšetrení vrátane biomarkerov. Klinická štúdia dokázala zníženie mortality pacientov na polovicu, ak bol výsledok mikroskopického vyšetrenia hemokultúr konzultovaný s ošetrojúcim lekárom do jednej hodiny od vzniku pozitivity (Barrenfanger *et al.*, 2008).

Laboratória klinickej mikrobiológie musia byť klinicky zamerané, musia vykonávať kvalitné laboratórne postupy, ale rozhodujúcu úlohu má **aktívna účasť lekára klinického**

mikrobiológa. Klinický mikrobiológ určuje postup a zvolené metódy laboratórnej diagnostiky, interpretuje výsledky mikrobiologických vyšetrení (rozlíšenie kontaminácie, kolonizácie a infekcie), vykonáva konzultácie a konziliárnu činnosť, zúčastňuje sa vizít na vybraných oddeleniach a na základe poverenia KRALAPNI navrhuje adekvátnu antimikrobiálnu liečbu. Klinický prístup vyžaduje úzku spoluprácu s ošetrojúcim lekárom, znalosť klinického stavu pacienta, správnu interpretáciu výsledkov zápalových markerov a ostatných laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení.

Cieľom poskytovania konzultačnej a konziliárnej činnosti lekármi klinickými mikrobiológmi je pomoc pri optimalizácii diagnostického procesu a podpora správneho používania antimikrobiálnych liekov v nemocnici. Je vhodné, aby táto služba bola k dispozícii nepretržite, mimo bežných pracovných hodín minimálne telefonicky. Konzultačná a konziliárna činnosť môže mať rôznu podobu – písomný komentár k výsledku mikrobiologického vyšetrenia, telefonická konzultácia, konzílium pri lôžku pacienta so zápisom do zdravotnej dokumentácie. Najčastejšie ide o oblasť klinickej a mikrobiologickej diagnostiky infekcií, prehľadov citlivostí jednotlivých patogénov izolovaných z konkrétnych lokalít ľudského tela z komunity aj z nemocničných oddelení, neodkladné hlásenie a prehľady výskytu kmeňov s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie. Klinický mikrobiológ počas konzultačnej činnosti zohľadňuje celkový vývoj klinického stavu, najmä u komplikovaných pacientov, a tiež doterajšiu liečbu a výsledky všetkých laboratórnych vyšetrení. Do úvahy berie aj neukončené predbežné výsledky mikrobiologických vyšetrení. To je možné len pri úzkom prepojení laboratória klinickej mikrobiológie a ústavného zdravotníckeho zariadenia, kedy je laboratórium umiestnené v rámci nemocnice. Klinický mikrobiológ v prípade, že dostane poverenie komisie KRALAPNI, vyjadruje sa aj k výbere a dávkovaniu antimikrobiálnych liekov, sekvenčnej liečbe, revízii doterajšej antimikrobiálnej liečby, dĺžke liečby.

Interpretácia sérologických vyšetrení patrí tiež do kompetencie lekára klinického mikrobiológa alebo laboratórneho diagnostika so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej mikrobiológii. Výsledky je potrebné interpretovať na základe poznania etiopatogenézy ochorenia, v súlade s klinickým obrazom a výsledkami ďalších laboratórnych vyšetrení, čo vyžaduje úzku spoluprácu ošetrojúceho lekára a mikrobiológa. Mnohokrát je pre správnu interpretáciu potrebné sledovať dynamiku titra protilátok vo vhodne zvolenom časovom intervale.

Jednotky intenzívnej starostlivosti, transplantačné, hematologické, popáleninové a onkologické kliniky a oddelenia majú vysokú spotrebu antimikrobiálnych liekov – významne sa podieľajú na vysokých nákladoch týchto oddelení. Vysoká spotreba vyvoláva silný selekčný tlak. Pravidelná konzultácia s klinickým mikrobiológom, sledovanie zmien vo vývoji rezistencie a výskytu kmeňov s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie je nevyhnutná. Klinický mikrobiológ navrhuje zmeny v lokálnych odporúčaníach empirickej liečby a v spolupráci s nemocničným epidemiológom aj protiepidemické opatrenia. Pre úspešný program antimikrobiálnej politiky sa odporúča pravidelná účasť klinického mikrobiológa na vizitách vybraných rizikových oddelení.

2.5 Konziliárna činnosť pre racionálnu antimikrobiálnu terapiu

Základným predpokladom správnej liečby je správna klinická diagnóza. Vždy sa posudzujú klinické známky infekcie spoločne s laboratórnymi vyšetreniami. Veľmi dôležitá je aj **správna interpretácia** výsledkov laboratórných vyšetrení. Nie každý febrilný stav, či zvýšenie laboratórných zápalových parametrov znamená infekciu. Všetky príznaky a biomarkery môžu mať aj iné neinfekčné príčiny.


Pre voľbu efektívneho postupu je nevyhnutná **identifikácia primárneho ložiska infekcie**. Keď poznáme ložisko, liečbu môžeme zacieliť na predpokladané etiologické agens a v mnohých prípadoch môžeme ložisko odstrániť (chirurgický výkon, odstránenie cudzieho telesa a i.). Dôležité je aj **zhodnotenie závažnosti stavu pacienta** a včasné rozpoznanie sepsy a septického šoku, kedy je potrebné začať empirickú širokospektrálnu liečbu v priebehu 1 hodiny **B, IV** (Firment, 2017). Antibiotiká sa nesmú podávať neindikovane, slúžia len k liečbe potvrdených alebo vysoko pravdepodobných bakteriálnych infekcií. Ak infekcia prebieha bez alterácie celkového stavu (febrílie, známky sepsy), je často krát možné počkať s antibiotickou liečbou na výsledky mikrobiologického vyšetrenia a následne indikovať antibiotiká cielene. Niektoré infekcie je možné vyriešiť aj bez antibiotickej liečby odstránením ložiska infekcie, napr. močového, intravaskulárneho katétra, chirurgickým odstránením ložiska, lokálnym ošetrením **C, III** (Paterová, 2016). Pri liečbe mnohých infekčných hnačkovitých ochorení bez septického priebehu je dostačujúca rehydratácia, príp. podanie črevných dezinficiencií a antibiotická liečba nie je potrebná. Niekedy, po počiatočnom rozhodnutí nezačať antimikrobiálnu liečbu, klinický stav pacienta vyžaduje opakované prehodnotenie klinického stavu a laboratórných vyšetrení. Antibiotiká sú potom indikované až neskôr, napr. po vzniku bakteriálnej superinfekcie, ktorá môže skomplikovať pôvodne vírusovú infekciu.

2.6 Mikrobiologické sledovanie mikrobiálneho osídlenia (monitoring)

U pacientov hospitalizovaných na klinikách a oddeleniach intenzívnej medicíny a jednotkách intenzívnej starostlivosti sa vykonáva pravidelné mikrobiologické sledovanie mikrobiálneho osídlenia vždy pri prijíme / preklade pacienta a následne podľa potreby 1-3x týždenne. Cieľom je identifikovať pacientov kolonizovaných/infikovaných kmeňmi s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie a tiež včas zachytiť zmeny v mikrobiálnom osídlení počas hospitalizácie, čo umožňuje rýchle nasadenie cielenej antimikrobiálnej liečby v prípade vzniku infekčných komplikácií a tiež zavádzanie hygienicko-epidemiologických opatrení.

Vstupný mikrobiologický monitoring pri prijíme /preklade pacienta sa vykonáva aj u ďalších rizikových skupín pacientov na iných lôžkových oddeleniach, ich určenie je už v kompetencii nemocničných epidemiológov a v jednotlivých nemocniciach sa môže líšiť, napr. skupina pacientov s anamnézou kolonizácie/infekcie multirezistentným kmeňom, pobyt na rizikových oddeleniach v posledných 12 mesiacoch, prekladaní pacienti z iných zdravotníckych zariadení a zo zariadení sociálnej starostlivosti (vysoké riziko kolonizácie MDR, XDR kmeňmi) a pod.


Tab. č. 8

 Rozsah mikrobiologického monitoringu na klinikách/oddeleniach intenzívnej medicíny a jednotkách intenzívnej starostlivosti
- výter z rekta - hlboký výter z rekta (podmienka na skrining CPE)
- výter z nosa - jedným odberovým tampónom z oboch nosných dierok
- výter z hrdla
- výtery z potenciálne infekčných ložísk - ster z perinea, rany, defektov kože, výter z tracheostómie, sekret z trachey u ventilovaných pacientov, spútum, endotracheálny aspirát, moč u katetrizovaných pacientov a pod.

Identifikácia klinicky a epidemiologicky závažných mechanizmov rezistencie je súčasťou rutinného testovania citlivosti na antimikrobiálne látky. Vykonáva sa pomocou rôznych metód (fenotypové, molekulárne). Môže pozostávať zo skriningových a z následných konfirmačných metód alebo sa vykonáva v jednom stupni ako stanovenie a posúdenie kompletného antibiogramu. V sporných prípadoch konfirmáciu mechanizmu rezistencie vykonáva Národné referenčné centrum pre sledovanie rezistencie mikroorganizmov na antibiotiká.

Laboratória klinickej mikrobiológie musia **neodkladne hlásiť izoláciu kmeňov s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie** u hospitalizovaných pacientov ošetrojúcemu lekárovi a nemocničnému epidemiológovi a epidemiologicky významné mechanizmy rezistencie (najmä karbapenamázy produkujúce enterobaktérie, CPE) hlási laboratórium aj na RÚVZ.

Tab. č. 9

 Klinicky a epidemiologicky významné mechanizmy rezistencie baktérií				
Mechanizmus rezistencie	Charakteristika	Najčastejší výskyt	Interpretácia	
Gramnegatívne	ESBL beta-laktamázy	β -laktamáza s rozšíreným spektrom účinku (prenos na plazmidoch)	Klebsiella spp. Escherichia coli Proteus mirabilis	rezistencia na všetky penicilíny, cefalosporíny 1. a 2. generácie (okrem cefamycínov) a často aj 3. i 4. generácie (okrem chránených), monobaktámy
	AmpC beta-laktamázy	cefalosporináza, kódovaná plazmidovo transferovanými alebo chromozomálnymi - dereprimovanými AmpC génmi s vysokou expresiou	Enterobacter spp. Citrobacter spp. Proteus spp. Providencia spp. Morganella morganii Serratia spp. Klebsiella spp. Escherichia coli	rezistencia na všetky penicilíny, cefalosporíny 1. až 3. generácie (vrátane chránených a cefamycínov)
	Rezistencia na karbapenémy	efflux viacerých skupín ATB a defekt porínov MexA-MexB-OprM/OprD-	Pseudomonas aeruginosa	extrémna rezistencia vrátane karbapenémov
		Karbapenamázy u non-Enterobacterales	Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Pseudomonas aeruginosa	extrémna rezistencia vrátane karbapenémov
		Karbapenamázy u Enterobacterales (CPE)	Enterobacteriaceae: Klebsiella spp. Escherichia coli Enterobacter spp. a iné	extrémna rezistencia , extrémne nebezpečný kmeň, vyžadujúci osobitné epidemiologické opatrenia! Kmeň sa hlási na RÚVZ!
	Grampozitívne	MRSA	oxacilín rezistentný Staphylococcus aureus	rezistencia na všetky penicilíny, cefalosporíny 1. - 4. generácie, karbapenémy, často aj MLSb rezistencia
VRSA		vankomycín rezistentný Staphylococcus aureus	rezistencia na vankomycín	
VRE		vankomycín rezistentný Enterococcus spp.	rezistencia na vankomycín	

2.7 Sledovanie (surveillance)

Sledovanie rezistencie na antibiotiká a mechanizmov rezistencie

Laboratóriá klinickej mikrobiológie a klinický mikrobiológ musia pravidelne pripravovať lokálne prehľady a analýzy rezistencie na antimikrobiálne látky, ktoré slúžia ako podklad pre prípravu miestnych odporúčaní empirickej liečby najčastejších komunitných a nemocničných infekcií, chirurgickej profylaxie, prípravu antimikrobiálnych formulárov a prijímanie opatrení zabráňujúcich šíreniu MDR a XDR baktérií. Miestne prehľady sa môžu od celoslovenských značne líšiť, dokonca môže byť úplne odlišná situácia na rôznych ošetrovacích jednotkách v rámci nemocnice.

Sledovanie rezistencie na antibiotiká je potrebné vykonávať osobitne na úrovni komunity príslušného regiónu, nemocnice a na jej jednotlivých ošetrovacích jednotkách. Kvalitné štatistické spracovanie je však podmienené dostatočným počtom odberov príslušných biologických materiálov na mikrobiologické vyšetrenie. Prehľadov citlivosti izolovaných patogénov na antimikrobiálne látky pripravuje príslušné lokálne laboratórium klinickej mikrobiológie, alebo v prípade existencie národnej databázy antimikrobiálnej rezistencie poskytuje každé mikrobiologické laboratórium údaje do tejto databázy v požadovanom formáte, aby bolo možné zahrnúť tieto údaje do celoštátnych prehľadov citlivosti. Tieto prehľadov sú spravidla vo forme % podielu citlivých kmeňov izolovaných z určitej lokality ľudského tela k vybraným antimikrobiálnym liekom v danej geografickej oblasti (okres, kraj). Prehľadov, okrem údajov o citlivosti kmeňov musia obsahovať aj informáciu o počte testovaných kmeňov a prípadne aj odporúčania pre empirickú liečbu a odporúčané dávkovanie antimikrobiálnych látok. Odporúča sa do prehľadov zahrnúť len druhy s počtom ≥ 30 izolátov **A, V** (CLSI, 2014). Pri výbere kmeňov sa odporúča vylúčiť opakované izoláty s rovnakým antibiogramom od identického pacienta, aby nedošlo k skresleniu výsledkov. Periodicitu prehľadov určuje komisia pre antibiotickú politiku. Pre komunitu je to zvyčajne 1x polročne, pre všeobecné nemocničné oddelenia v závislosti od počtu vyšetrených vzoriek – optimálne mesačne, štvrtročne, minimálne jeden raz polročne.

Okrem rezistencie na individuálne antibiotiká sa pravidelne sleduje aj výskyt **klinicky a epidemiologicky závažných mechanizmov rezistencie v zdravotníckom zariadení**. Prítomnosť takýchto mechanizmov rezistencie si vynucuje osobitné opatrenia a zásadne ovplyvňuje riadenie antibiotickej politiky v zariadení. Nález takéhoto patogéna sa neodkladne hlási nemocničnemu epidemiológovi/hygienikovi, ktorý vedie evidenciu výskytu týchto patogénov a vyhodnocuje trend ich výskytu v určitých časových intervaloch. Pozornosť je potrebné zamerať hlavne na skupinu patogénov, ktoré sú častými pôvodcami nemocničných infekcií. Majú schopnosť „úniku“ pred antimikrobiálnymi látkami. Tieto mikroorganizmy bývajú označované akronymom **ESKAPE B, III** (Johnson, 2017):

ESKAPE:

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp.

Využitie prehľadov citlivosti na antimikrobiálne látky:

- prehľadov pre bakteriálne izoláty zo vzoriek pochádzajúcich z komunity sledovaného regiónu sú dôležité pre voľbu empirickej liečby najčastejších komunitných infekcií a prípravu lokálnych odporúčaní,
- prehľadov pre bakteriálne izoláty zo vzoriek pochádzajúcich z jednotlivých ošetrovacích jednotiek ústavného zdravotníckeho zariadenia sú dôležité pre voľbu

empirickej liečby najčastejších nozokomiálnych infekcií a prípravu lokálnych odporúčaní

- príprava a implementácia hygienicko-epidemiologických opatrení určených na zabránenie šírenia multirezistentných kmeňov v nemocnici,
- príprava a implementácia nástrojov antimikrobiálnej politiky, reštrikcia určitej skupiny antimikrobiálnych liekov.

Sledovanie spotreby antimikrobiálnych liekov


Sledovanie spotreby antimikrobiálnych liekov je potrebné z hľadiska kontroly kvality, klinických a ekonomických dopadov zavedenia programu antimikrobiálnej politiky v ústavných zdravotníckych zariadeniach, ale aj na kontrolu úrovne preskripcie v ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Sledovanie spotreby antimikrobiálnych liekov vo väčších nemocniciach vykonávajú klinickí farmakológovia, klinickí farmaceuti alebo nemocniční lekárnici, v menších nemocniciach, kde títo odborníci nie sú k dispozícii, komisia určí iných vhodných špecialistov, môže ním byť aj klinický mikrobiológ. Sledovanie je potrebné vykonávať pravidelne, ideálne kvartálne, najmenej však v ročnom časom intervale, pričom okrem samotnej analýzy je potrebné sledovať aj dlhodobý vývoj a trendy. Pozostáva zo zberu údajov, analýzy, interpretácie získaných výsledkov, navrhovania opatrení na zlepšenie spotreby a následného vyhodnocovania efektívnosti prijatých opatrení. Vykonáva sa pomocou štandardizovaných parametrov a sledovaním ekonomických nákladov. Ani jeden parameter nie je ideálny, každý má svoje výhody a nevýhody. Najlepšie je v praxi používať viac rôznych parametrov, každý nás môže upozorniť na iný nedostatok vyžadujúci intervenciu komisie.

Pri hodnotení spotreby a nákladov na antimikrobiálnu liečbu je potrebné postupovať opatrne. Za vzostupom môžu byť aj objektívne príčiny, pričom všetky zásady správnej preskripcie boli dodržané. Príkladom môže byť vyšší počet pacientov počas sledovaného obdobia vyžadujúcich dlhodobú vysoko nákladnú antimikrobiálnu liečbu (napr. liečba spondylodiscitídy, endokarditídy), či väčší počet pacientov s infekčnými ochoreniami vyžadujúcimi použitie nákladných rezervných antimikrobiálnych liekov. Zaznamenanie nárastu nemá byť hneď príčinou represívnych opatrení, má byť len signálom pre bližšiu analýzu jeho príčin. Až po zistení nedostatkov komisia prijme najvhodnejšie opatrenia na odstránenie príčiny.

Ekonomické náklady

Antimikrobiálne lieky, najmä nové antibiotiká a antimykotiká, patria medzi najnákladnejšie liečivá. Najmä parenterálne liekové formy majú vysokú cenu a ich použitie sa môže významne podieľať na pomerne vysokom % podiele z celkovej spotreby liekov v ústavných zdravotníckych zariadeniach. Ceny ostatných, bežne používaných antibiotík a ostatných antimikrobiálnych liekov dnes významne klesli (generické preparáty), čo v praxi prispieva k ich nadužívaniu. Skutočnú nákladovú položku, ktorá sa v zdravotníckom zariadení spája s neefektívnou antibiotickou terapiou, predstavujú predovšetkým náklady spojené s nevhodnou antibiotickou liečbou (predĺženie hospitalizácie) a náklady na diagnostiku a liečbu infekčných komplikácií spojených tiež s predĺženou hospitalizáciou pacienta.

Tab. 10

 Výhody a nevýhody kontroly nákladov (€)	
Výhody	Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> - jednoduchý výpočet - ľahko chápané a relevantné 	<ul style="list-style-type: none"> - ceny liekov môžu kolísať (v závislosti od dodávateľov, generík a pod.) - náklady kolíšu v závislosti od počtu obyvateľov/pacientov - pre porovnávanie je potrebný prepočet na počet obyvateľov pri ambulantnej spotrebe a v ústavných zdravotníckych zariadeniach prepočet na LD/UH

Štandardizované parametre spotreby antimikrobiálnych liekov

Sledovanie spotreby antimikrobiálnych liekov sa vykonáva podľa účinných látok a ich ATC klasifikácie (anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikačný systém). Všetky antimikrobiálne lieky s celkovým účinkom sú v ATC klasifikácii v skupine označené symbolom „J“. Každá účinná látka v skupine má svoj alfanumerický kód (J01 antibiotiká; J02 antimykotiká; J04 antituberkulotiká; J05 antivirotiká).

Na sledovanie spotreby antibiotík sa musia používať štandardizované parametre, tak aby boli výsledky reprodukovateľné a porovnateľné. Najbežnejší je DDD (*Defined Daily Dose*) = definovaná denná dávka – predpokladaná priemerná udržiavacia dávka určeného lieku na jeden deň pre dospelých, ide o technickú porovnávaciu jednotku vyjadrenú váhovým množstvom liečiva. Od DDD sa odvíjajú relatívne jednotky, určené pre potreby porovnávania, napr. počet DDD/1000 obyvateľov (porovnávanie ambulantnej spotreby v rôznych regiónoch) alebo nemocničná spotreba počet DDD/1000 LD (lôžkodní); DDD/1000 UH (ukončených hospitalizácií). Aktuálnu hodnotu DDD pre jednotlivé antimikrobiálne lieky je možné zistiť na https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Okrem DDD sa môžu používať aj iné štandardizované parametre:

- DOT (*Days of Therapy*) = počet dní, ktoré pacient užíva špecifický liek (bez ohľadu na dávku). Každých 24 hodín liečby znamená 1 DOT. Ak pacient užíva kombináciu antiinfekčných liekov, DOT sa počíta pre každý liek osobitne. Štandardizuje sa na 1000/LD. Tento parameter sa ukazuje ešte výhodnejší, avšak podmienkou k jeho použitiu je úprava nemocničného informačného systému tak, aby umožňoval zapisovanie a následnú analýzu
- LOT (*Lenth of Therapy*) = dĺžka liečby – počet dní, ktoré pacient užíval systémové antimikrobiálne lieky bez ohľadu na počet liekov.

Iné porovnávacie parametre sú v našich podmienkach bežnej praxe neaplikovateľné, nakoľko ich použitie je príliš náročné a vyžadujú špeciálny softvér, napr. SAAR (*Standardized Antimicrobial Administration Ratio*).

Tab. č. 11



Výhody a nevýhody kontroly nákladov (€)

Výhody	Nevýhody
DDD (Defined Daily Dose) definovaná denná dávka	
<ul style="list-style-type: none">- jednoduchý výpočet- umožňuje porovnávanie v rámci zdravotníckeho zariadenia aj medzi zaradeniami navzájom (pozor na zameranie nemocníc, rôzny "case mix")	<ul style="list-style-type: none">- hodnota DDD nemusí zohľadňovať skutočné dávkovanie používané pri liečbe pacientov- nepresné v určitých skupinách pacientov (napr. pediatria, pacienti s poruchou funkcie obličiek, obezita)- nezohľadňuje kombinačnú liečbu- pri porovnávaní nezohľadňuje zameranie nemocníc- zámennou antimikrobiálnych liekov za iné v rovnakej ATC skupine a inou DDD dochádza k nepresnostiam pri sledovaní trendov (napr. cefotaxím za ceftriaxón)
Relatívne jednotky: ambulantná spotreba: DDD/1 000 obyvateľov/deň spotreba v zdravotníckych zariadeniach: DDD/1000 LD (lôžkodní) DDD/1000 UH (ukončených hospitalizácií)	
DOT (Days of Therapy) dni liečby	
<ul style="list-style-type: none">- najpresnejší parameter- jednoduchý výpočet- umožňuje porovnávanie v rámci zdravotníckeho zariadenia aj medzi zaradeniami navzájom- nie je ovplyvnená podávanou dávkou	<ul style="list-style-type: none">- vyžaduje využitie informačných technológií- zvyhodňuje používanie širokospektrálnych ATB pred kombinačnou liečbou- jednorázové podanie antibiotík v chirurgickej profylaxii sa počíta ako 1 DOT, rovnako ako pri režime viackrát denne- u pacientov s dávkovým intervalom >24 hod. (napr. dialyzovaní) nezohľadňuje skutočnú expozíciu
Relatívne jednotky: spotreba v zdravotníckych zariadeniach: DOT/1000 LD (lôžkodní) DOT/1000 UH (ukončených hospitalizácií)	
LOT (Length of Therapy) dĺžka liečby	
<ul style="list-style-type: none">- umožňuje porovnávanie v rámci zdravotníckeho zariadenia aj medzi zaradeniami navzájom (pozor na zameranie nemocníc, rôzny "case mix")- presnejšie hodnotenie v porovnaní s DOT	<ul style="list-style-type: none">- vyžaduje využitie informačných technológií- neumožňuje porovnávanie rôznych liekov
pomer DOT/LOT = referenčné kritérium pre frekvenciu kombinačnej terapie (nezodpovedá % podielu) = 1 monoterapia >1 kombinačná liečba	

Kvantitatívnu a kvalitatívnu analýzu spotreby antimikrobiálnych liekov je potrebné systematicky vykonávať nielen na úrovni ústavného zdravotníckeho zariadenia ako celku ale aj pre jednotlivé ošetrovacie jednotky. Na začiatku svojej činnosti týmto postupom komisia identifikuje ošetrovacie jednotky, na ktorých je spotreba antimikrobiálnych liekov dlhodobou vysoká. Spravidla to bývajú oddelenia intenzívnej starostlivosti a oddelenia s interným zameraním, nasledované chirurgickými odbornosťami. Pri podrobnejšej analýze a implementácii nástrojov antimikrobiálnej politiky sa komisia musí zamerať práve na tieto konkrétne oddelenia.

Vykonanie kvantitatívnej analýzy spotreby pomocou štandardizovaných parametrov nie je dostačujúce, nakoľko nám neposkytuje žiadnu informáciu o kvalite preskripcie liekov. Analýza

sa vykonáva aj z kvalitatívneho hľadiska, hodnotí sa **zastúpenie jednotlivých skupín antimikrobiálnych liekov** (penicilíny, cefalosporíny, fluorochinolóny, aminoglykozidy, karbapenémy, makrolidy a linkosamidy ...) pričom sa uvedené lieky prerátavajú najčastejšie na DDD a DOT (Benič, 2018). Tomuto postupu sa hovorí **štruktúrna analýza**. Na sledovanie kvality preskripcie je vhodné používať aj vzájomný pomer vybraných skupín antimikrobiálnych liekov vo forme nasledujúcich indikátorov kvality:

- **% podiel chránených aminopenicilínov k celkovej spotrebe antibiotík**
- **% podiel cefalosporínov 3. generácie k celkovej spotrebe antibiotík**
- **% podiel fluorochinolónov k celkovej spotrebe antibiotík**
- **% podiel karbapenémov k celkovej spotrebe antibiotík**
- **% podiel glykopeptidov k celkovej spotrebe antibiotík**
- **index B/N** (širokospektrálne / úzkospektrálne antibiotiká) – medzi úzkospektrálne antibiotiká sa zaraďuje penicilín, ampicilín, amoxicilín, cefalosporíny 1. generácie, oxacilín (nie je u nás registrovaný), doxycyklín a klaritromycín
- **index IV/PO** - sledovanie vzájomného podielu perorálnych antimikrobiálnych liekov (prerátané na DDD) a parenterálnych foriem (prerátané na DDD), index je vhodným ukazovateľom dodržiavania princípov sekvenčnej liečby.

Použitie vyššie uvedených indikátorov umožňuje napr. sledovať spotrebu fluorchinolónov, ktoré ešte stále patria medzi najčastejšie nevhodne používané antibiotiká. Jedným zo základných nástrojov antimikrobiálnej politiky je reštrikcia použitia fluorchinolónov len na vybrané indikácie a ciele liečby, kedy nie je možné použitie iných antibiotík bežne odporúčaných na liečbu týchto infekcií. Pri správne vedenej antimikrobiálnej politike majú byť všetky vyššie uvedené indikátory čo najnižšie. Pre prax je výhodné ich sledovanie v čase, umožňuje včas zachytiť zmeny v preskripcii, a umožňuje posúdiť efektivitu prijatých opatrení.

Procesné indikátory

V praxi sa bežne používajú na hodnotenie kvality preskripcie antimikrobiálnych liekov procesné indikátory. Pomocou nich sa porovnáva reálna prax so správnymi postupmi. V súčasnosti nemáme k dispozícii štandardizované procesné indikátory, výber závisí na možnostiach a voľbe príslušnej komisie. Príklady procesných indikátorov:

- hodnotenie indikácií empirickej liečby v súlade s miestnymi odporúčaniami (guidelines), hodnotia sa vybrané diagnózy, najvýhodnejšia je kontrola pri závažných infekciách ako je napr. sepsa,
- hodnotenie liečby bakteriémie *Staphylococcus aureus* v súlade s miestnymi odporúčaniami,
- hodnotenie vykonania deescalácie na ciele liečby, pre vybrané diagnózy, s mikrobiologicky dokázanou etiológiou,
- hodnotenie adekvátnosti indikácií konkrétnych antibiotík – napr. kontrola indikácií vybraných viazaných antibiotík (napr. vankomycín, meropeném),
- hodnotenie adekvátnosti dĺžky antimikrobiálnej liečby u vybraných diagnóz,

- odber vhodných vzoriek na mikrobiologické vyšetrenie pred začatím liečby antibiotikami.

Získané výsledky sa hodnotia ako % podiel prípadov, v ktorých bol/ resp. nebol dodržaný správny postup. Niekedy sa hodnotí naraz viacero procesných indikátorov, ktoré sú združené do tzv. balíčkov (*bundles*), napr. hodnotenie kvality chirurgickej profylaxie – výber antibiotika, veľkosť dávky, načasovanie, dodržanie maximálnej dĺžky podania. Hodnotenie sa vykonáva buď **prospektívne** (výhodou je presne definovaná metodika a protokol) alebo **retrospektívne** (nevýhodou je, že výsledky môžu byť ovplyvnené ťažšou dostupnosťou potrebných údajov).

Pre kontrolu činnosti komisie v zariadení môže slúžiť frekvencia zasadnutí, obsah zápisníc a plnenie uznesení uložených členom komisie, počet poskytnutých konzultácií, počet schválených indikácií viazaných antibiotík, frekvencia aktualizácií antibiotického formulára zariadenia a pod.

Výsledkové indikátory

Konečným cieľom súboru opatrení na dosiahnutie racionálnej preskripcie antibiotík je zastavenie pokračujúceho nárastu antibiotickej rezistencie a udržanie účinnosti antibiotických látok používaných pri liečbe a pri profylaxii infekčných ochorení. Z tohto pohľadu je základným výsledkovým parametrom pre hodnotenie efektivity antibiotickej politiky v zariadení stav a vývoj antibiotickej rezistencie reprezentovaný účinnosťou jednotlivých antibiotických látok a výskytom klinicky a epidemiologicky významných mechanizmov rezistencie. Z pohľadu jednotlivého zdravotníckeho zariadenia je však tento výsledkový parameter úzko prepojený s kvalitou dostupných protiepidemických opatrení a aj s celkovou epidemiologickou situáciou v regióne / krajine. Ako príklad výsledkových indikátorov môžu slúžiť:

- mikrobiologické výsledkové indikátory (*microbiological outcome*),
- stav a vývoj antibiotickej citlivosti (účinnosť individuálnych liečiv voči definovaným mikroorganizmom v klinických podmienkach),
- stav a vývoj výskytu mechanizmov rezistencie u definovaných mikroorganizmov v klinických podmienkach,
- výskyt infekčných ochorení a infekčných komplikácií spôsobených baktériami s klinicky a epidemiologicky významnými,
- mechanizmami rezistencie, frekvencia kolonizácií multirezistentnými mikroorganizmami, výskyt infekcií spôsobených,
- incidencia infekcií *Clostridioides difficile*,
- klinický výsledkový indikátor (*clinical outcome*) – 30-dňová mortalita pri sepe, priemerná dĺžka ošetrovacej doby, 30-dňové readmisie, infekcie v mieste chirurgického výkonu.

Dokumentácia a oznamovanie výsledkov

Výsledky testovania citlivosti na antimikrobiálne látky a mechanizmov rezistencie sú k dispozícii v písomnej forme alebo ako výsledok v príslušnom informačnom systéme. V prípade identifikácie epidemiologicky závažného mechanizmu rezistencie laboratórium klinickej mikrobiológie okamžite telefonicky hlási ošetrojúcemu lekárovi a nemocničnému epidemiológovi. Pozitívne výsledky Enterobacterales s produkciou karbapenemáz sa hlásia aj na príslušný RÚVZ. O telefonickom hlásení výsledku sa musí urobiť a uchovávať záznam. Prehľad rezistencií na antibiotiká sú k dispozícii pre ošetrojúcich lekárov spádovej oblasti v elektronickej forme. Dokumentácia KRALAPNI (výsledky surveilance, analýzy, audity, akčný plán, antimikrobiálny formulár, zápisnice a i.) a dokumentácia o schvaľovaní viazaných antimikrobiálnych liekov sa vedie v písomnej a/alebo elektronickej forme.

Minimálne materiálo-technické zabezpečenie

- Zabezpečenie dostupnosti laboratórných vyšetrení, zariadenie a vybavenie laboratória klinickej mikrobiológie (stavebné, prístrojové a technologické) potrebné pre zabezpečovanie diagnostiky infekčných ochorení, prácu s infekčným materiálom (pracovné činnosti s expozíciou biologickým, chemickým faktorom), pre podmienky kultivácie a izolácie mikroorganizmov na kultivačných médiách v definovaných podmienkach (aeróbna, anaeróbna kultivácia, kultivácia rastovo náročných baktérií, mykologická kultivácia), pre identifikáciu mikroorganizmov a stanovenie citlivosti voči antimikrobiálnym látkam.
- Zabezpečenie laboratórných, lekárenských a nemocničných informačných systémov s možnosťou štatistického spracovania dát v laboratóriu klinickej mikrobiológie, nemocničnej lekární a lôžkových oddelení ústavných zdravotníckych zariadení.
- Zabezpečenie dostupnosti potrebných antimikrobiálnych látok v perorálnej a parenterálnej podobe.

Interpretácia výsledkov testov

Konziliárnu, konzultačnú činnosť a interpretáciu výsledkov zabezpečujú a zodpovedajú za ňu odborníci poverení KRALAPNI s príslušnou špecializáciou podľa tabuľky č. 3. Interpretácia výsledkov testov citlivosti a komentáre k antibiogramu v laboratóriu klinickej mikrobiológie sa riadi podľa kapitoly Laboratórny algoritmus.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti - realizácia diagnostiky a antibiotickej politiky

Organizácia zabezpečenia podľa prílohy č. 1:

- Krok 1. Zriadenie KRALAPNI radou riaditeľov/ riaditeľom ústavného zdravotníckeho zariadenia, minimálne zloženie podľa časti Minimálne personálne zabezpečenie
- Krok 2. Zmapovanie situácie a identifikácia problémových oblastí.
- Krok 3. Akčný plán pre zavádzanie antibiotickej politiky (zavádzanie podľa priorít), príprava a realizáciu nástrojov antibiotickej politiky podľa tabuľky č. 3.
- Krok 4. Sledovanie, spätná väzba, prijímanie opatrení, edukácia.

Zriadenie KRALAPNI sa odporúča vo všetkých ústavných zdravotníckych zariadeniach. Testovanie citlivosti na antimikrobiálne látky, stanovenie mechanizmov rezistencie a prehľady rezistencií realizujú všetky pracoviská Klinickej mikrobiológie, zaradené do siete zdravotníckych zariadení. **Úroveň odporúčania A**

Ďalšie odporúčania

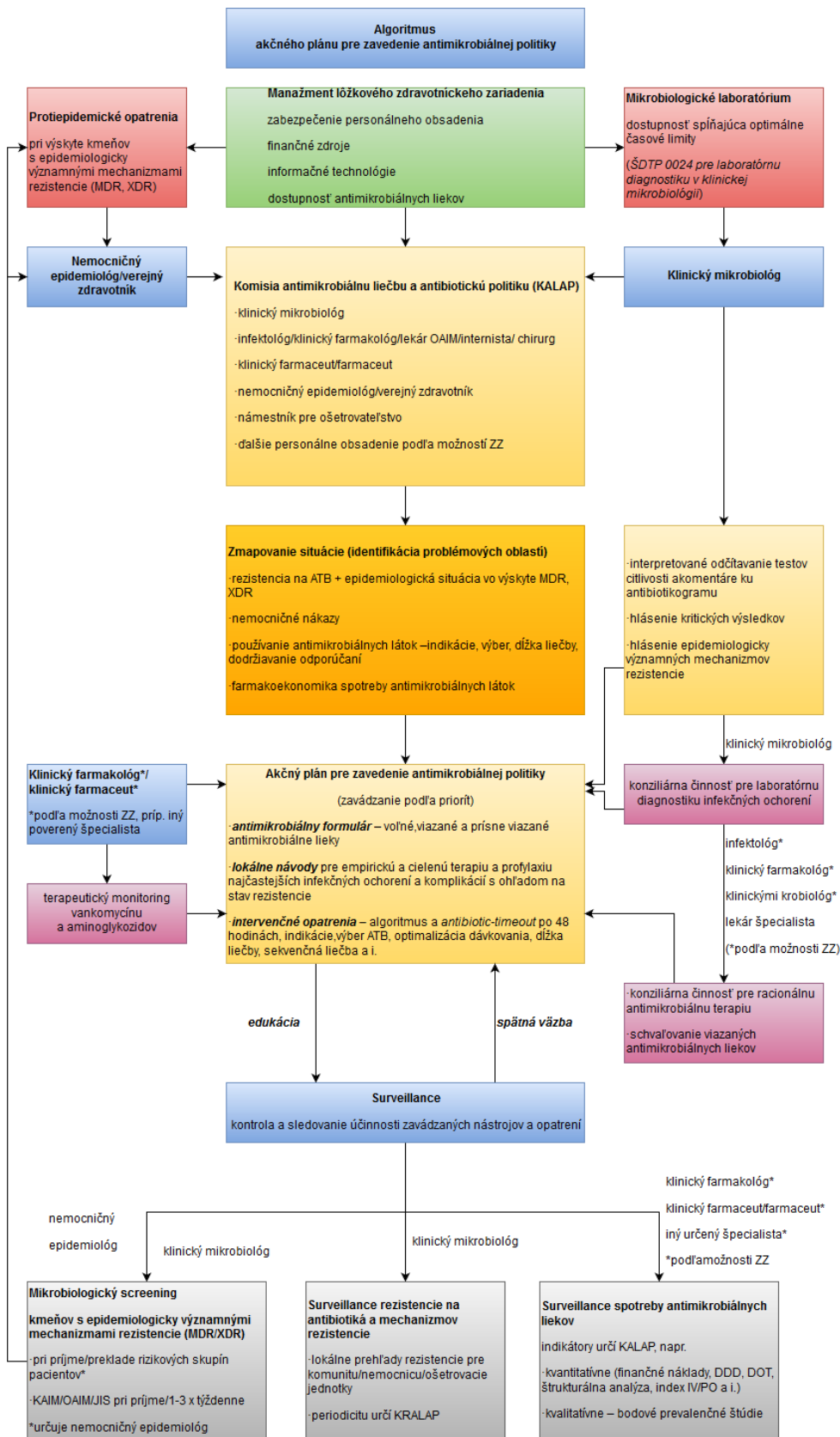
V súlade s *Národným akčným plánom kontroly infekčných ochorení v Slovenskej republike* je potrebné vybudovať sieť laboratórií klinickej mikrobiológie v nemocniciach pod vedením lekárov klinických mikrobiológov.

Tento štandard predpokladá vytvorenie siete laboratórií klinickej mikrobiológie v ústavných zdravotníckych zariadeniach s lokálnou, regionálnou, národnou dostupnosťou a v kompetenčných centrách pod vedením lekárov so špecializáciou v klinickej mikrobiológii, ktorí sa budú aktívne podieľať na zavádzaní nástrojov antimikrobiálnej politiky v ústavných zdravotníckych zariadeniach ako členovia komisie racionálnej antimikrobiálnej terapie a antibiotickej politiky.

Štandard zároveň predpokladá prípravu štandardných diagnostických a terapeutických postupov bližšie upravujúcich konkrétne nástroje antimikrobiálnej politiky (chirurgická profylaxia, empirická liečba najčastejších komunitných a nozokomiálnych infekcií, terapeutický monitoring vankomycínu a aminoglykozidov, zásady sekvenčnej liečby, dávkovanie antimikrobiálnych liekov pri poruchách eliminačných orgánov, individualizácia antimikrobiálnej terapie pri závažných infekciách a u imunokompromitovaných pacientov, dávkovanie antimikrobiálnych liekov pri extrakorporálnych eliminačných metódach (RRT) a pri extrakorporálnej membránovej oxygenácii (ECMO) a iné.).

Špeciálny doplnok štandardu

Príloha č. 1: Schéma akčného plánu pre zavedenie antimikrobiálnej politiky




Zdroj: autori štandardu

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Vzhľadom na platné štandardy, narastanie rezistencie na antimikrobiálne látky, zmeny epidemiológie MRO a registráciu nových antiinfekčných liekov možno odporúčať revíziu štandardu v intervale 2 roky.

Literatúra, hodnotenie sily dôkazov

Tab. č. 12

 Hodnotenie sily dôkazov	
Sila odporúčanií	Kvalita dôkazov
A Silne odporúčané	I Dôkazy z randomizovaných kontrolovaných štúdií, metaanalýz a systematických prehľadov
B Odporúčané, ale môžu byť akceptované (priateľné) aj iné alternatívy	II Dôkazy z nerandomizovaných štúdií
C Slabo odporúčané: hľadajte alternatívy	III Neanalytické štúdie, napr. case reports (kazuistiky), prehľadné články (reviews), série kazuistik (case series)
D Nikdy sa neodporúča	IV Názory expertov (expert opinion) a široko akceptované ako dobrá prax, ale bez dôkazov
	V Vyžaduje sa podľa právnych predpisov, kódexu postupov alebo národných štandardov
	VI Listy alebo iné

Upravená tabuľka GRADE podľa Štandardov Spojeného kráľovstva pre mikrobiologické vyšetrenia (PHE, 2017). Každý literárny zdroj sa hodnotí a prideli sa mu známka pre silu odporúčania (A-D) a kvalitu dôkazov (I-VI).

1. ANDERSON T, BENNETT N., BUISING K., *et al.*, 2018. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care: Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care. ISBN: 978-1-925665-40-6. Dostupné na: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/healthcare-associated-infection/antimicrobial-stewardship/book/>. **A, IV**
2. ASHIRU-OREDOPE D, SHARLAND M, CHARANI E, McNULTY C, COOKE J, ARHAI Antimicrobial Stewardship Group. 2012. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new antimicrobial stewardship programme: start smart—then focus. *J Antimicrob Chemother* 67(Suppl 1):i51–i63. **A, IV**
3. Australian Commission on safety and Quality in health Care. 2018. Role of the clinical microbiology service in antimicrobial stewardship. Dostupné na: <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2018/05/Chapter9-Role-of-the-clinical-microbiology-service-in-antimicrobial-stewardship.pdf>. **A, IV**
4. AVDIC E, CARROL KC., 2014 The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Clin North Am*;28(2):215–35. **B, III**

5. BARLAM T.F., COSGROVE S.E., ABBO L.M. *et al.*, 2016. Implementing an Antibiotic Stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology if America. In: Clinical Infectious Diseases Advance Acces. Dostupné na: http://www.aphis.usda.gov/bugdrug/antibiotic_manual/IDSA-antimicrobial%20stewardship-2016.pdf **A, V**
6. BARENFANGER J, GRAHAM DR, KOLLURI L, *et al.*, 2008. Decreased mortality associated with prompt Gram staining of blood cultures. *Am J Clin Pathol*;130(6):870–6. **B, III**
7. BENBACHIR M. 2018. ISID. Guide to Infection Control in the Hospital. Chapter 3: Role of the Microbiology Laboratory in Infection Control. Dostupné na: https://isid.org/wp-content/uploads/2018/02/ISID_InfectionGuide_Chapter3.pdf. **A, IV**
8. BENEŠ J., 2018. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0636-3., **B, III**
9. BENIČ MS, MILANIČ R, MONNIER AA *et al.*, 2018. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: result from a systematic review and interdisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother*; 73(Suppl 6): vi:50–vi:58. **B, I**
10. BOUZA E., Muñoz P, BURILLO A., 2018. Role of the Clinical Microbiology Laboratory in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin N Am* 102(5): 883-898.
11. BROTHERTON AL, 2018. Metrics of Antimicrobial Stewardship programs. *Med Clin N Am* 102(5): 965-976.
12. BRUMLEY PE, MALANI AN, KABARA JJ, PISANI J, COLLINS CD., 2016. Effect of an antimicrobial stewardship bundle for patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 71:836 – 840. **B, III**
13. BSAC. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antimicrobial stewardship from principles to practice. 2018. ISBN: 978-1-78926-984-0. **A, V**
14. CDC, 2017. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements.html> **A, IV**
15. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2014. M39-A4 analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline—fourth edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. **A, V**
16. COSGROVE SE, HERMSEN ED, RYBAK MJ, 2014. Guidance for the Knowledge and Skills Required for Antimicrobial Stewardship Leaders. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(12): 1444-1451, **B, IV**
17. CZIRFUSZOVÁ M., HORNIAČKOVÁ M., NIKŠ M. *et al.*, 2019. Štandardný postup pre laboratórnú diagnostiku v klinickej mikrobiológii. Dostupný na: <https://www.standardnepostupy.sk/nove-standardy/>. **A, V**
18. DANCER SJ, KIRKPATRICK P, CORCANS DS., 2013. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 41:137–142. **B, III**

19. DAVEA P., MARWICK CA, SCOTT CL., *et al.*, 2017. Interventions to improve antibiotic Prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Systematic Review. Dostupné na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003543.pub4/full>. **B, III**
20. DELLIT TH, OWENS RC, McGOWAN JE, *et al.*, 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159–177. **B, IV**
21. DERESINSKI S, 2017. How Many Personnel Are Required for Antimicrobial Stewardship? More Than You Have at Your Hospital. Dostupné na: <https://www.reliasmedia.com/articles/141639-how-many-personnel-are-required-for-antimicrobial-stewardship-more-than-you-have-at-your-hospital> **C, III**
22. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of *Clostridium difficile* infection. Surveillance protocol version 2.3., 2017. Dostupná na: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/European-surveillance-clostridium-difficile-v2point3-FINAL_PDF3.pdf **A, III**
23. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Dostupná na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017-updated-dec-18.pdf> **A, III**
24. ELLIGSEN M, WALKER SAN, PINTO R, SIMOR A, MUBAREKA S, RACHLIS A, ALLEN V, DANEMAN N. 2012. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:354–361. **B, III**
25. EPNER PL, GANS JE, GRABER ML., 2013. When diagnostic testing leads to harm: a new outcomes-based approach for laboratory medicine. *BMJ Qual Saf*;22(Suppl 2):6–10. **C, III**
26. EU Guideline, 2017. Comission notice – EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. 2017/c 212/01. Dostupné na: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2017.212.01.0001.01.ENG&toc=OJ:C:2017:212:TOC **A, V**
27. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2016. EUCAST Expert Rules. Version 3.1 Intrinsic resistance and Exceptional Phenotypes tables. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **A, V**
28. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017. EUCAST guideline for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **A, V**
29. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), ECDC, 2018. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Dostupné na <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> **B, VI**

30. Európska komisia. Sdelení komise radě a Evropskému parlamentu. Evropský akční plán „jedno zdraví“ proti antimikrobiální rezistenci (AMR). 2017. Dostupné na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2017:0339:FIN:CS:PDF> **A, V**
31. FIRMENT J., GROCHOVÁ M., 2010. Význam farmakokinetiky a farmakodynamiky pre optimalizáciu antibiotickej liečby pri sepe. Správy klinickej mikrobiológie. 10(SB/2010): 21-26. **C, III**
32. FIRMENT J., FIRMENT P., MARUNIAK M., HUDÁK V., 2017. Pohľad na nové odporúčania na diagnostiku a liečbu sepsy – od definície cez identifikáciu k antimikrobiálnej sepe. In: Anesteziológia a intenzívna medicína, 6(1): 19-23. **B, IV**
33. FLEMING A, TONNA A, O'CONNOR S, BYRNE S, SREWART D, 2014. A crosssectional survey of the profile and activities of antimicrobial management teams in Irish hospitals. Int J Clin Pharm 36:377–383. **B, III**
34. HALAČOVÁ M., 2014 Farmakologická charakteristika antibiotík. In: JINDRÁK V., HEDLOVÁ D., URBÁŠKOVÁ P. et al., 2014. Antibiotická politika a prevence infekci v nemocnici. Mladá fronta. ISBN: 978-80-204-2815-8: 43-62
35. JARČUŠKA P., LIPTÁKOVÁ A., 2004. Rezistencia antibiotík a ich spotreba. In: Via Practica.4: 211 – 214. **C, V**
36. JARČUŠKA P., 2017. Národný akčný plán antimikrobiálnej rezistencie a nemocničných infekcií v SR. Ministerstvo zdravotníctva SR, dostupné na www.health.gov.sk. **C, V**
37. JINDRÁK V., CHMELÍK V., HALAČOVÁ M., 2014 Princípy, nástroje a postupy antibiotickej politiky v nemocnici. In: JINDRÁK V., HEDLOVÁ D., URBÁŠKOVÁ P. et al. Antibiotická politika a prevence infekci v nemocnici. Mladá fronta. ISBN: 978-80-204-2815-8: 387-458. **B, III**
38. JOHNSON I., BANKS V., 2017. Antibiotic stewardship in critical care. BJA Education; 17(4): 111-116. **B, III**
39. KÓNYOVÁ, Z. 2019 Princípy racionálnej antiinfekčnej liečby. In: Liptáková et al. Lekárska mikrobiológia. Herba, spol. s.r.o., Bratislava, 2019. ISBN 978-80-89631-91-9, s. 854-888. **C, V**
40. LANGFORD BJ, SEAH J, CHAN A, DOWNING M, JOHNSTONE J, MATUKAS LM. Antimicrobial stewardship in the microbiology laboratory: impact of selective susceptibility reporting on ciprofloxacin utilization and susceptibility of gram-negative isolates to ciprofloxacin in a hospital setting. J Clin Microbiol 2016;54(9):2343–7. **C, III**
41. LUTHER VP., 2015. The Essential Role of Clinical Microbiology Laboratories in Antimicrobial Stewardship. Clin Lab News. Dostupné na: <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2015/august/stewardship>. **C, III**
42. McDONALD LC, GERDING DN, JOHNSON S., et al., 2018. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology og America (SHEA). CID 2018:XX. **B, IV**
43. MILLER M., 2015. The White House forum on antibiotic stewardship impacts labs across the U.S. MLO Med Lab Obs 47:28. **B, IV**

44. MORENCY-POTVIN P., SCHWARTZ DN., WEINSTEIN RA., 2017. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. *Clin Microbiol Rev.* 30:381-407. **C, III**
45. MORGAN DJ, MALANI P, DIEKAMA DJ., 2017. Diagnostic stewardship: leveraging the laboratory to improve antimicrobial use. *JAMA*;318(7):607–8. **C, III**
46. NICE Guideline. 2018. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-pdf-1837273110469>Public Health England. Start Smart – Then Focus. Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals. 2015. Dostupné na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF. **A, IV**
47. NIKŠ M., KRKOŠKA D, HANZEN J., OSTERTÁG R. 2006. Rezistencia na antibiotiká – prehľad aktuálnej situácie v SR. *Interná Med.* 6: 466-476. **C, V**
48. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a protiepidemické opatrenia pri výskyte bakteriálnych pôvodcov infekčných ochorení s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie, Číslo: **03828/2014-SZ**zo dňa 23.5.2014 **A, V**
49. O'NEILL J., 2014. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial resistance. Dostupné na: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. **B, III**
50. O'NEILL J., 2015. Rapid diagnostics: stopping unnecessary use of antibiotics. London: HM Government (UK). Dostupné na: <https://amr-review.org/sites/default/files/Paper-Rapid-Diagnostics-Stopping-Unnecessary-Prescription-Low-Res.pdf> **B, IV**
51. PATEROVÁ P., KRÁLIČKOVÁ P., VÁVROVÁ P., ŽEMLIČKOVÁ H. 2016. Principy racionální léčby antibiotiky. In: *Interv Akut Kardiol*; 15(2):85 – 89; 90 – 93. **C, III**
52. Public Health England, 2017. Inoculation of culture media for bacteriology. UK Standards for Microbiology Investigations. Q 5 Issue 2. <https://www.gov.uk/ukstandards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories> **B, V**
53. Public Health Ontario. Antimicrobial Stewardship Programs Metrics Examples. Dostupné na: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/asp-metrics-examples.pdf?la=en> **B, IV**
54. PULCINI C., TEBANO G., MUTTERS NT, et al., 2017. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents.* 49(2): 162-166 **B, III**
55. SCHUTS EC, HULSCHER MEJL, MOUTON JW *et al.*, 2016. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 16:847– 856. **B, III**

56. STENEHJEM E., HYUN DY., SEPTIMUS E., *et al.*, 2017. Antibiotic Stewardship in Small Hospitals: Barriers and Potential Solutions. *Clin Infect Dis*; 65(4): 691-696. **B, III**
57. SÝKORA J., ĎURČANSKÁ, A. a SLIMÁKOVÁ, Ľ. 2014. Európske vyhlásenia nemocničného lekárstva 2014 - míľnik pre nemocničné lekárstvo v Európe a na Slovensku. *FARM OBZOR*. 2014, Zv. LXXXIII, 10-11, s. 227-230. **B, IV**
58. Úrad verejného zdravotníctva SR. Slovenský národný systém sledovania antibiotickej rezistencie (SNARS; *Slovak National Antimicrobial Resistance Surveillance System*) <https://www.snars.sk/>. **A, IV**
59. World Bank (Svetová banka), 2016. Drug Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Washington, DC. Dostupné na: <http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>. **A, IV**
60. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2019. Dostupné na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. **A,V**
61. WHO Global Action Plan on antimicrobial resistance. 2015. Dostupné na: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/> **A,V**

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. apríla 2020.

Peter Pellegrini
poverený vedením
ministerstva