



Infekční onemocnění provázela lidstvo po celou dobu jeho existence, protože mikroorganismy zde byly dříve než vyšší živočichové a s největší pravděpodobností tu budou i po nás.

## Rezistence a nadužívání ATB

MUDr. VÁCLAVA ADÁMKOVÁ, Ph.D.

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

Objev penicilinu a jeho uvedení do praxe během druhé světové války znamenaly obrovský průlom v medicíně. Avšak již sir Alexander Fleming v roce 1945 během své přednášky u příležitosti udělení Nobelovy ceny upozornil na fakt, že není obtížné „udělat“ bakterii rezistentní k penicilinu. „*Ta doba prý nastane, až si lidstvo bude moci koupit penicilin v obchodě a člověk díky své neznalosti a ignorantství si antibiotikum poddávkuje, přičemž tato expozice subinhibičním dávkám povede k selekci rezistentních bakterií.*“<sup>1</sup> Jeho slova se záhy potvrdila. Objevení se a rychlé šíření rezistentních bakterií během posledních dvou dekad nám odhalilo hloubku našich neznalostí o evoluci bakteriální rezistence a ekologických procesech uvnitř mikrobiální populace. Masivní nárůst rezistence v posledních letech je spolu s omezeným spektrem nových účinných antibiotik důvodem zamyslet se nad racionálním přístupem k antiinfekční terapii.<sup>2</sup>

Determinanty rezistence cirkulují v mikrobiomu miliony let a existovaly i před érou komerčně připravovaných antibiotik, jak dokládají metagenomické analýzy pravěké DNA z permafrostu, které identifikovaly geny kódující rezistenci k betalaktamům, tetracyklinům a glykopeptidům; a tyto geny jsou velmi podobné genům dnes izolovaným od rezistentních bakterií vyvolávajících infekce spojené s poskytovanou zdravotní péčí.<sup>3</sup>

### Role antibiotik

Slovo antibiotikum jako podstatné jméno použil poprvé v roce 1941 Selman Waksman pro popis malých molekul produkováných mikroorganismy, které antagonizují růst ostatních mikrobů.<sup>4</sup>

Dnes je antibiotikum definováno jako substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje selektivní toxicitu proti bakteriím a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí. Dezinfekcia a antiseptika nejsou do této definice zahrnuta.





Avšak molekuly s antibakteriální aktivitou zde existovaly od nepaměti. Produkce antibiotik mikroorganismy je nesmírně složitý metabolický proces, kdy jsou do syntézy jednotlivých molekul zahrnuty enzymaticky katalyzované procesy syntézy bílkovin či mastných kyselin. Například penicilin je odvozený od tripeptidu tvořeného cysteinem, valinem a alfa-aminoacidipátem. Tyto peptidové prekurzory jsou posttranslačně modifikovány do finální podoby. Biosyntéza tetracyklinu je úzce spojená se syntézou mastných kyselin a základní stavební molekulou streptomycinu je sacharidový monomer. Lze říct, že biosyntéza antibiotik je modulárním procesem a pozměnění jakéhokoliv modulu má za následek diametrálně odlišný produkt. Zároveň je třeba si uvědomit, že geny, které kódují tyto biosyntetické procesy a ostatní sekundární metabolity, paralelně kódují i mechanismy rezistence. Tyto geny se šíří horizontálně, a proto snadno dochází k přenosu rezistence i na ostatní mikroorganismy v okolí.

Je tedy zřejmé, že aby mohly mikroorganismy, resp. bakterie přežít do současnosti, tak si musely vytvořit obranné mechanismy, mezi které patří mimo jiné i odolnost vůči látkám s antibakteriálním působením, které se v prostředí přirozeně vyskytují.

Evoluce bakteriální rezistence je složitá a to, že ji plně nechápeme, je dáno především naší primární neznalostí role antibiotik v přírodě.<sup>5</sup>

My víme, co mohou antibiotika udělat pro nás (boj s infekčními chorobami), ale proč jsou důležitá pro produkující mikroorganismy? Dle nejnovějších studií je patrné, že v koncentracích výrazně nižších, než jsou nutné k inhibici růstu ostatních bakterií, mohou antibiotika modulovat transkripční profil cílových bakterií. Tudiž lze označit za signální molekuly, které dokážou „zabíjet“ bakterie, jsou-li aplikovány v nepřirozeně vysokých koncentracích.

Z tohoto úhlu pohledu produkty genů rezistence spíše tlumí vyslanou informaci, než že by poskytovaly nějakou ochranu dané bakterii. Krátce řečeno, nevíme nic o ekologické roli molekul, které nazýváme antibiotiky.<sup>6</sup>

**Zjednodušeně lze říct, že lidstvo svým nezodpovědným přístupem k používání antibiotik rezistenci nevytvořilo, ale výrazně umožnilo její rozšíření mezi bakteriemi.**

### Multirezistentní bakterie

Dlouhou dobu byla antibiotika vnímána jako zcela bezpečná léčiva, která vymýtí bakteriální infekce, ale tak tomu není a ani z podstaty věci být nemůže. Dnes se stále více hovoří o narůstajícím počtu pacientů, kteří zemřou v důsledku infekce vyvolané rezistentní bakterií. To je sice fakt, ale zavádějící, neboť samotná rezistence vůči antibiotiku není příčinou vzniku infekce. Problém je, že pacient nemusí dostat účinná antibiotika, protože lékař neví, že původce infekce není citlivý na běžně používaná antibiotika, a pak léčba selhává a pacient může zemřít.

Poslední dekáda přinesla signifikantní nárůst rezistence napříč celým bakteriálním spektrem a bakterie sdružené pod akronymem ESCAPE (vankomycin rezistentní enterokoky, metilicilin rezistentní *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterie produkující širokospektré beta-laktamázy či karbapenamázy) se staly skutečnou hrozbou pro zdraví celé populace.<sup>7</sup>

Nejenom že se zvyšuje incidence těchto bakterií jako původců infekcí, ale zároveň se signifikantně zvyšuje jejich rezistence a tím i morbidita a mortalita v porovnání s infekcemi vyvolanými citlivými kmeny těchto bakterií. V případech infekcí vyvolaných těmito multirezistentními

bakteriemi je dokumentováno opoždění zahájení adekvátní antibiotické léčby až o 5 dnů, což je spojeno s vyšší mortalitou především u pacientů v intenzivní péči, kde každá hodina zpoždění rapidně snižuje šance na přežití.<sup>8</sup> Proto je důležité optimalizovat používání antibiotik, zrychlit laboratorní diagnostiku, aby se adekvátní léčba zahájila co nejdříve. A zejména je třeba včas identifikovat pacienty, u kterých by se mohly tyto multirezistentní kmeny vyskytnout, a to na základě znalosti rizikových faktorů sdružených s jejich výskytem.

Narůstající problém s antibakteriální rezistencí vede k potřebě a nutnosti správné klasifikace a definice jednotlivých rezistentních infekčních agens, proto Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčních chorob vydala návrh standardních definičních kritérií pro bakterie se získanou rezistencí. Jako MDR (multi-drug-resistant) jsou definovány bakterie, které získaly necitlivost alespoň ke třem různým skupinám antibiotik, do kategorie XDR (extensively drug-resistant) patří bakterie se zachovalou citlivostí k jedné, maximálně dvěma skupinám antibiotik a PDR (pandrug-resistant) zahrnují bakterie necitlivé vůči všem stávajícím kategoriím antibiotik.<sup>9</sup>

Počet infekcí vyvolaných bakteriemi rezistentními na běžně užívaná antibiotika se celosvětově zvyšuje.<sup>10</sup>

### Rezistence bakterií k antibiotikům

Při příležitosti Světového dne zdraví v roce 2011 ředitelka Světové zdravotnické organizace varovala před narůstající rezistencí s tím, že svět míří k postantibiotické éře, kterou později nazvala „the end of modern medicine as we know it“.<sup>11,12</sup>

Aby byla zachována účinnost stávajících antibiotik a s tím související možnost efektivní léčby, je nezbytná aktivní



spolupráce kliniků a mikrobiologů v monitorování a predikci výskytu rezistence. Systematicky prováděná surveillance umožňuje sledovat dlouhodobé trendy vývoje rezistence i vyhodnotit dopady intervenčních opatření zaměřených na snížení výskytu a šíření rezistentních bakterií.<sup>13</sup> V roce 2015 Světová zdravotnická organizace připravila globální akční plán, kde je surveillance antimikrobiální rezistence zmiňována jako základní kámen kontroly AMR (Antimicrobial Resistance).<sup>14</sup>

Problém narůstající rezistence je alarmující o to více, že v preklinickém výzkumu je jen velmi málo nových účinných molekul, a nelze proto v blízké budoucnosti očekávat zásadní rozšíření současného spektra dostupných antibiotik.<sup>15</sup>

Nadměrná spotřeba antibiotik zvyšuje pravděpodobnost selekce rezistentních kmenů nejen u léčeného jedince, ale následně vede i k nárůstu rezistence na lokální úrovni. V klinické praxi se u kriticky nemocných s nadměrným a neindikovaným podáváním antibiotické léčby setkáváme často. Za hlavní příčinu antibiotické polypragmatie je považována obava z prodlení zahájení empirické terapie nebo podání neúčinných antibiotik, neboť neadekvátní a pozdě zahájená antibiotická terapie je faktorem zvyšujícím morbiditu i mortalitu kriticky nemocných. Proto je u pacientů s předpokládanou nebo prokázanou infekcí doporučováno časně zahájení léčby antibiotikem s co nejširším spektrem účinku (empirická terapie),

nicméně je třeba se vyvarovat neadekvátně dlouhého podávání širokospektrých antibiotik bez provedení cílené úpravy dle mikrobiologických nálezů.<sup>16</sup>

Z klinického pohledu je alarmující skutečnost, že dochází jak k vzestupu počtu infekcí vyvolaných rezistentními bakteriálními kmeny, tak k signifikantnímu zvyšování počtu antibiotik, ke kterým jsou uvedené bakterie rezistentní. Infekce vyvolané multirezistentními kmeny jsou v porovnání s infekcemi vyvolanými citlivými kmeny spojeny s výrazně vyšší morbiditou i mortalitou, ne však proto, že by rezistence k antibiotikům byla faktorem virulence, ale proto, že není účinná léčba zahájena včas.<sup>17,18,19</sup> Opoždění adekvátní antibiotické terapie je přitom u kriticky nemocných spojeno s vyšší mortalitou, riziko nepříznivého klinického vývoje a úmrtí stoupá de facto úměrně s každou hodinou opoždění.<sup>20</sup> Adekvátní a racionální antibiotická terapie proto vyžaduje:

- senzitivní a specifickou laboratorní diagnostiku k potvrzení infekční etiologie stavu (biomarkery infekce);
- včasné a správně provedené mikrobiologické vyšetření k časně identifikaci vyvolávajícího agens (případně molekulární diagnostika patogenu);
- odpovídající empirickou antibiotickou léčbu (šířkospektré antibiotikum a/nebo jejich kombinace, časná aplikace, adekvátní dávkování, úměrná doba podávání);
- a v neposlední řadě identifikaci patientských rizikových faktorů spojených

s vyšším výskytem infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny.<sup>21</sup>

Z těchto důvodů jsou do empirické antimikrobiální terapie stále častěji zahrnovány další faktory, včetně lokální úrovně rezistence nejčastěji izolovaných původců, které by měly vést k tomu, že zahájená léčba bude co nejúčinnější. Mnohé mikrobiologické laboratoře proto poskytují klinickým pracovištím pravidelně tzv. kumulativní antibiogramy, které jsou nedílnou součástí antibiotického stewardshipu (ABS).

### *Kumulativní antibiogramy*

Kumulativní antibiogram může být definován jako přehled výskytu rezistence k jednotlivým antibiotikům u bakterií izolovaných z biologického materiálu pacienta.<sup>22</sup>

Užitečnost kumulativních antibiogramů závisí především na robustních vstupních datech (tj. standardizované testování citlivosti k bakteriím k antibiotikům) stejně jako na transparentnosti a shodném vytváření antibiogramů napříč různými mikrobiologickými laboratořemi.<sup>23,24</sup>

Spolehlivé kumulativní antibiogramy mohou výrazně pomoci jak při zamezení nesprávné volby antibiotika, tak při snížení excesivního používání širokospektrých antibiotik v okamžiku, kdy u konkrétního pacienta výsledky mikrobiologického vyšetření a stanovení citlivosti na antibiotika ještě nejsou k dispozici.<sup>25</sup>

Kumulativní antibiogramy by měly být pravidelně poskytovány nejenom klinickým lékařům, kterým slouží jako podklad při volbě vhodného antibiotika, ale zároveň i členům nemocničních ABS týmů, kteří by měli na jejich podkladě závčas odhalit problém narůstající bakteriální rezistence či objevení se nového fenotypu rezistence. Surveillance bakteriální rezistence musí být prováděna ve spolupráci



klinického mikrobiologa a ABS týmu.<sup>23</sup> Objevení neobvyklého fenotypu rezistence je z mikrobiologického hlediska velmi zajímavé, ne vždy se však jedná o potvrzený případ, ale pouze o interpretační či laboratorní chybu, kterou správně vytvářené antibiogramy mohou relativně snadno odhalit. Zde je zcela nezastupitelná role klinického mikrobiologa, který nový či atypický fenotyp objeví v rámci denní praxe a ověří, zdali je tento opravdu správný, většinou konfirmací v Národní referenční laboratoři pro antibiotika, a nález je poté referován.<sup>26</sup> Jestliže se ale přijde na takovýto výsledek až v rámci hodnocení zpracovaného kumulativního antibiogramu, tak se pravděpodobně jedná o chybu, která byla přehlédnuta v rutinním provozu.<sup>27</sup> Eliminace chyb je možná pouze pravidelnou analýzou dat a kontrolou dodržování doporučení pro přípravu kumulativních antibiogramů, což není vždy úplně jednoduché. Zapantis a kol.<sup>28</sup> analýzou 209 kumulativních antibiogramů odhalili 14 % „neobvyklých“ výsledků, jako např. enterokoky citlivé k cefalosporinům nebo kmeny *Stenotrophomonas maltophilia* citlivé k imipenemu. Obdobná zjištění byla konfirmována i dalšími autory.<sup>23,27</sup> Častou chybou, nejenom při tvorbě kumulativních antibiogramů, je též reportování nedoporučených kombinací původce–antibiotikum, jako například *Pseudomonas aeruginosa* – cotrimoxazol nebo *Enterobacter cloacae* complex – potencovaný aminopenicilin,<sup>23</sup> což vede k zavádějícímu dojmu výskytu multirezistentních kmenů, ačkoliv se jedná o tzv. přirozené (primární) rezistence.

Na druhou stranu dlouhodobá analýza lokálních kumulativních antibiogramů umožňuje laboratoři aktivní přístup k selektivnímu sdělování výsledků, což je jednou ze součástí ABS a je doporučováno odbornými společnostmi jako důležitý faktor ovlivňující preskripci antibiotik. Přesto mnoho laboratoří stále poskytuje plné výsledky všech testovaných antibiotik, včetně nedoporučených kombinací patogen–antibiotikum, což může vést

ke zbytečnému nadužívání širokospektrých antibiotik, zvláště v případech klinicky méně závažných infekcí vyvolaných dobře citlivými kmeny bakterií, např. infekce dolních močových cest a terapie fluorovanými chinolony či cefalosporiny vyšších generací.<sup>29,30,31</sup>

### Spotřeba antibiotik a rezistence

Faktorů podílejících se na vzniku a rozvoji rezistence bakterií k antibiotikům je celá řada, ale zcela nepopiratelný vliv hraje spotřeba antibiotik.<sup>32,33</sup>

Pravděpodobný vliv na enormní nárůst rezistence *E. coli* k potencovaným aminopenicilinům v našich národních datech lze spatřovat i v nárůstu spotřeby chráněných penicilinů v ČR, kdy v roce 2008 byla jejich spotřeba 3,7 DDD na 1 000 obyvatel/den a v roce 2018 již 5 DDD na 1 000 obyvatel/den, v porovnání s některými jinými evropskými státy je tento nárůst až padesátinásobně vyšší, například v Norsku v roce 2018 byla spotřeba chráněných penicilinů pouze 0,1 DDD na 1 000 obyvatel/den a v Německu 0,58 DDD na 1 000 obyvatel/den.<sup>34</sup>

### Závěr

Co s tím? Každý z nás, ať již pacient, nebo lékař, by si měl uvědomit, že antibiotika jsou obrovským přírodním dědictvím, a měl by se k nim chovat tak, aby jejich účinnost byla zachována i pro příští generace. Je třeba se vyvarovat nepřiměřeně dlouhého podávání antibiotik bez následné úpravy dle dostupných klinických a laboratorních nálezů. Znalost lokální epidemiologické situace je esenciální pro

optimalizaci vhodné antibiotické léčby, na druhou stranu i při vysokém podílu výskytu rezistentních kmenů nelze antibiotickou terapii paušalizovat. Antibiotický stewardship se tak stává etickým imperativem v éře multirezistentních mikroorganismů.

### Pro praxi

- **Antibiotika nejsou antipyretika** – pouze zvýšená teplota není indikací k předepsání antibiotik.
- Před zahájením antibiotické léčby se pokusit zajistit klinicky validní materiál pro detekci původce.
- Jestliže antibiotická terapie nevykazuje žádný účinek za 3–4 dny, tj. 72–96 hodin (s výjimkou infekční endokarditidy), je třeba zvážit následující možnosti: nevhodná volba antibiotika; antibiotikum nedosahuje dostatečnou koncentraci v místě probíhající infekce; špatná identifikace původce (viru, kvasinky); léková historie.
- Jestliže není antibiotická terapie nezbytná, okamžitě ukončit její podávání – čím déle jsou antibiotika podávána, tím vyšší je riziko nežádoucích účinků, toxicity a selekce rezistence.
- Mnohá lokálně podávaná antibiotika mohou být nahrazena antiseptiky.
- Termín „citlivý“ v antibiogramu nemusí nutně znamenat, že antibiotikum bude klinicky účinné – až 20 % výsledků vykazuje falešnou pozitivitu či negativitu; ne všechny laboratoře používají standardizované postupy/metody.
- Správný odběr a transport materiálu do laboratoře jsou esenciální pro správnou diagnostiku a následnou volbu antibiotické léčby.

**Antibiotický stewardship (ABS)** – systematický a optimalizovaný přístup, který definuje správné používání antimikrobiálních látek v zdravotním systému s cílem zabránit nadužívání antibiotik, oddálit nástup rezistentních kmenů bakterií a zvýšit bezpečnost a účinnost antimikrobiální léčby.



**MUDr. Václava Adámková, Ph.D.**

Primářka Klinické mikrobiologie a ATB centra Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 2, Praha 2  
Kontakt: vaclava.adamkova@vfn.cz

**LITERATURA**

1. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>.
2. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015; 40(4): 277-283.
3. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011; 477: 457-461.
4. Waksman, SA, and Tishler, M. The Chemical Nature of Actinomycin, an Anti-microbial Substance Produced by *Actinomyces Antibioticus*. *J. Biol. Chem.* 1942; 142, 519-528.
5. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3): 417-433.
6. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol.* 2019; 431(18): 3370-3399. doi:10.1016/j.jmb.2019.06.033.
7. Peterson LR. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited. *CID* 2009; 49: 992-3.
8. Kumar A, Ellis P, Arabi Y. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136(5): 1237-1248. doi: 10.1378/chest.09-0087. Epub 2009.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268-281.
10. World Health Organisation (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: WHO; 2014; dostupné z: <http://www.who.int/drugresistance/ocuments/surveillance-report/en/>.
11. World Health Organisation (WHO). World health day 2011. Geneva: WHO; 2011. dostupné z: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd\\_20110407/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/).
12. World Health Organisation (WHO). Antimicrobial resistance in the European Union and the world. Geneva: WHO; 2012; dostupné z: [http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr\\_20120314/en/](http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/).
13. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 502-11.
14. World Health Organisation (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015; dostupné z: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
15. Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18(5): 275-285. doi:10.1038/s41579-019-0288-0.
16. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, Nicolau DP, Paiva JA, Tumbarello M, Welte T, Wilcox M, Zahar JR, Poulakou G. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 776-795.
17. Vardakas KZ, Dimitrios K, Matthaiou DK, Matthew E, Falagas ME, Elli Antypa E, Asimoula Koteli A, Antoniadou E. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *J Infect* 2015; 70: 592-9.
18. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 416-422.
19. Lepape A, Jean A, De Waele J, et al. European intensive care physicians' experience of infections due to antibiotic-resistant bacteria. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9: 1. Published 2020 Jan 2.
20. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med.* 2017; 43(9): 1187-1197.
21. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(6): 867-873.
22. NCCLS. 2002. Analysis and presentation of cumulative susceptibility test-data; approved guideline. NCCLS document M39-A. NCCLS, Wayne, Pa.
23. Moehring RW, Hazen KC, Hawkins MR, Drew RH, Sexton DJ, Anderson DJ. Challenges in Preparation of Cumulative Antibiogram Reports for Community Hospitals. *J Clin Microbiol* 2015; 53(9): 2977-2982. doi:10.1128/JCM.01077-15.
24. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(6): 867-873.
25. Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Investigation of sources of potential bias in laboratory surveillance for anti-microbial resistance. *Clin Invest Med.* 2007; 30(4): E159-66.
26. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(26): 565-7. Also available from: URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5126a1.htm>.
27. Boehme MS, Somsel PA, Downes FP. Systematic review of antibiograms: A National Laboratory System approach for improving antimicrobial susceptibility testing practices in Michigan. *Public Health Rep.* 2010; 125 Suppl 2(Suppl 2): 63-72.
28. Zapantis A, Lacy MK, Horvat RT, et al. Nationwide antibiogram analysis using NCCLS M39-A guidelines. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(6): 2629-2634.
29. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(10): 1197-1202.
30. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(2): 379-384.
31. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections?. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(6): 1396-1404.
32. Stapleton PJ, Landon DJ, McWade R, Scanlon N, Hannan MM, O'Kelly F, Lynch M. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005–2014. *Ir. J. Med. Sci.* 2017; 186, 733-741.
33. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(15): E3463-E3470.
34. Centrální koordinační skupina NAP ČR: Spotřeba antibiotik v České republice v letech 2008–2018 – 1. část. Farmakoterapeutické informace 1/2020; dostupné z <http://www.sukl.cz/sukl/2020>.