Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 3/2012

MDR, XDR, PDR – JEDNOLITE, MIĘDZYNARODOWE DEFINICJE NABYTEJ OPORNOŚCI DROBNOUSTROJÓW NA ANTYBIOTYKI

Opracowanie:

dr n. med. Dorota Żabicka, dr n. biol. Elżbieta Literacka, mgr Katarzyna Bojarska, Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD), Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Oporność na antybiotyki stanowi ważny i narastający problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że w Europie co roku około 25 000 chorych umiera z powodu zakażeń wywołanych przez szczepy oporne na wszystkie antybiotyki możliwe do zastosowania w danym wskazaniu. Dane o lekowrażliwości bakterii izolowanych z posiewów krwi, zbierane przez sieć EARS-Net, wskazują, że w wielu krajach narasta odsetek izolatów opornych jednocześnie na wiele antybiotyków, zarówno wśród bakterii Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich. Drobnoustroje izolowane z zakażeń coraz częściej charakteryzują się opornością na większość, a czasami nawet na wszystkie dostępne w terapii leki. Problem znacznego ograniczenia możliwych do zastosowania leków dotyczy zwłaszcza takich bakterii jak wielolekooporne, produkujące karbapenemazy szczepy *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aseruginosa* czy *Acinetobacter* sp., dla których jedyną opcją terapeutyczną pozostaje jeden lub dwa antybiotyki, często o ograniczonych wskazaniach do stosowania.

Termin „drobnoustrój wielolekooporny" w potocznym rozumieniu oznacza, że charakteryzuje się on opornością na więcej niż jeden lek, mający zastosowanie w leczeniu zakażenia wywołanego przez dany gatunek. Analiza publikacji poświęconych oporności na antybiotyki wskazuje, że termin „drobnoustrój wielolekooporny" był dla tych samych gatunków drobnoustrojów używany przez różne grupy badaczy w różnych znaczeniach. Dotychczas w licznych badaniach kryteria charakteryzujące przynależność do kategorii MDR (wielolekooporność, *ang*. multidrug-resistance) opisywano np. jako oporność danego izolatu na antybiotyki należące do 3 lub więcej klas. Innym kryterium zaklasyfikowania szczepu do tej kategorii była oporność na jeden kluczowy w danej klasie antybiotyk, mający największe znaczenie w terapii. Współistniejąca u takich szczepów krzyżowa oporność lub ko-oporność na antybiotyki innych klas, klasyfikowała je jako MDR. Określenie XDR (rozszerzona oporność, *ang*. extensively drug resistance) używano pierwotnie do charakteryzowania szczepów prątka gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis*, a dopiero później zaczęto go stosować do innych gatunków bakterii. Kryterium zaliczenia szczepu do kategorii XDR była liczba antybiotyków, klas, podklas, na które izolat był oporny, przy czym w pierwszej kolejności brany był pod uwagę kluczowy antybiotyk w danej klasie. Terminu PDR (całkowita oporność, *ang*. pandrug-resistance) używano natomiast dotychczas w następujących znaczeniach: 1) „Szczep oporny na

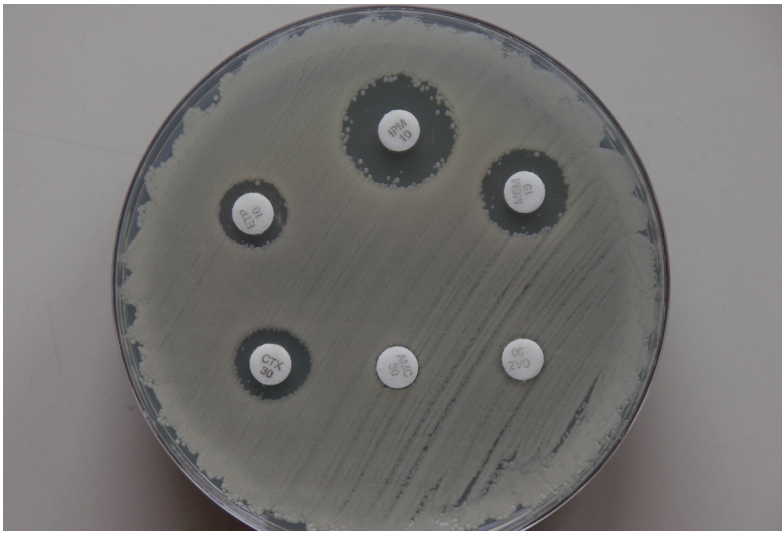
wszystkie komercyjnie dostępne antybiotyki" lub 2) „Szczep oporny na wszystkie antybiotyki stosowane rutynowo" lub 3) „Szczep oporny na wszystkie antybiotyki stosowane w terapii empirycznej". Brak jednoznacznego rozumienia terminów MDR, XDR i PDR powodował, że niemożliwe było porównywanie ze sobą danych pochodzących z różnych ośrodków. Potrzeba skutecznego monitorowania lekowrażliwości drobnoustrojów w skali lokalnej i globalnej legła u podstaw opracowania wspólnej terminologii i metodyki analizy danych o lekowrażliwości drobnoustrojów.

Definicje nabytej oporności – konsens międzynarodowy

Definicje nabytej oporności na antybiotyki, mające zastosowanie dla celów epidemiologii i zdrowia publicznego zostały opracowane przez grupę ekspertów zaproszoną przez Europejskie Centrum Prewencji i Kontroli Chorób (*ang.* European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) w Sztokholmie oraz amerykańskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (*ang.* Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Przyjęto następujące definicje pojęć określających kategorie oporności na antybiotyki:

- MDR – wielolekooporność (*ang.* multidrug-resistance) Termin MDR oznacza niewrażliwość (klasyfikacja jako „oporny", „średniowrażliwy" lub „niewrażliwy" w oznaczaniu lekowrażliwości *in vitro*) na co najmniej jeden antybiotyk z trzech lub więcej grup leków przeciwbakteryjnych, mających zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez dany gatunek drobnoustroju.
- XDR – rozszerzona oporność (*ang.* extensively drug resistance) Drobnoustrój jest klasyfikowany jako XDR jeśli jest niewrażliwy (klasyfikacja jako „oporny", „średniowrażliwy" lub „niewrażliwy" w oznaczaniu lekowrażliwości *in vitro*) na co najmniej jeden antybiotyk ze wszystkich z wyjątkiem dwóch lub mniej grup antybiotyków. Oznacza to, że drobnoustrój pozostaje wrażliwy tylko na antybiotyki z jednej lub dwóch grup leków, stosowanych w terapii zakażeń wywołanych przez ten drobnoustrój
- PDR – całkowita oporność (*ang.* pandrug-resistance) Drobnoustrój jest klasyfikowany jako PDR jeśli wykazuje niewrażliwość (klasyfikacja jako „oporny", „średniowrażliwy" lub „niewrażliwy" w oznaczaniu lekowrażliwości *in vitro*) na wszystkie dostępne, mające rejestrację antybiotyki, we wszystkich grupach stosowanych wobec danego gatunku drobnoustroju.

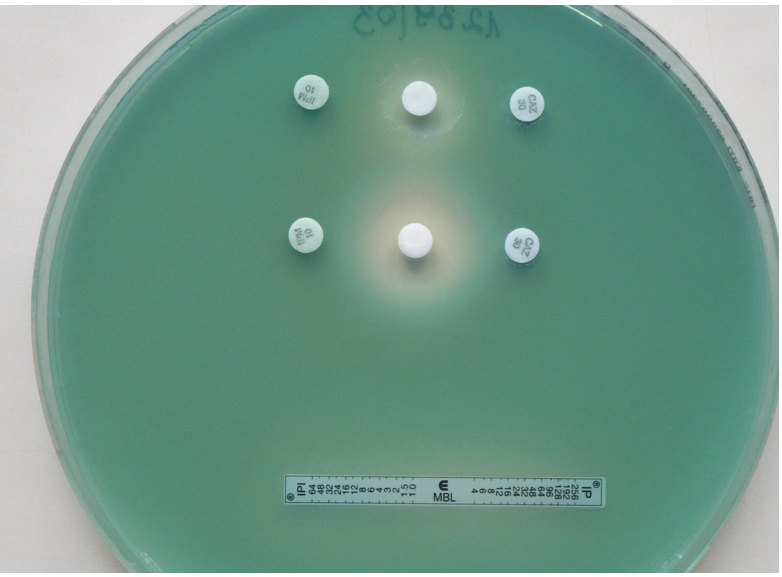
Zaproponowane definicje oporności mają zastosowanie dla gatunków bakterii, istotnych jako czynniki etiologiczne zakażeń związanych z opieką nad pacjentem w zakładach opieki zdrowotnej, u których narastanie oporności stanowi poważny problem epidemiologiczny i u których często obserwowana jest wielolekooporność. Definicje grupują populacje bakterii z nabytą opornością na antybiotyki, należące do następujących gatunków: pałeczki Gram-ujemne z rodziny Enterobacteriaceae (z wyjątkiem *Salmonella* sp. i *Shigella*



Ryc. nr 1. Szczep *Klebsiella pneumoniae*, pałeczki Gram-ujemnej z rodziny Enteriobacteriaceae , zaliczany do kategorii MDR, oporny na penicyliny, penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz, cefalosporyny i karbapenemy.

sp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Enterococcus* sp. oraz *Staphylococcus aureus*. Dla każdego z wymienionych gatunków, rodzajów lub rodzin drobnoustrojów zaproponowano grupy antybiotyków oraz zestaw antybiotyków w poszczególnych grupach, istotnych z punktu widzenia epidemiologii oporności. W kwalifikacji drobnoustroju do kategorii MDR, XDR lub PDR bierze się pod uwagę jedynie nabyte mechanizmy oporności drobnoustrojów, nie uwzględnia się natomiast leków, na które drobnoustrój wykazuje wrodzoną, naturalną, gatunkowo-specyficzną oporność.

Zestawy antybiotyków zaproponowano jedynie dla gatunków często wywołujących zakażenia u pacjentów hospitalizowanych i jednocześnie często opornych na antybiotyki. Z opracowania wyłączono na razie drobnoustroje najczęściej związane z zakażeniami nabytymi poza szpitalem: czyli mykobakterie np. *Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus pneumoniae, Salmonella* sp., *Shigella* sp. i *Neisseria gonorrho-*



Ryc. nr 2. Szczep *Pseudomonas aeruginosa* oporny na wszystkie aktywne wobec tego gatunku antybiotyki beta-laktamowe, zaliczany do kategorii MDR.

eae, ale w przyszłości nie wyklucza się opracowania definicji nabytej oporności również dla tych gatunków.

Kryteria doboru antybiotyków do definiowania drobnoustroju jako MDR, XDR i PDR

Tabele 1-5 przedstawiają grupy i zestawy antybiotyków dla pałeczek Gram-ujemnych z rodziny Enterobacteriaceae (z wyjątkiem *Salmonella* sp. i *Shigella* sp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Enterococcus* sp. oraz *Staphylococcus aureus*. Najczęściej do grupy zaliczono antybiotyki o zbliżonej budowie chemicznej, odrębną kategorię może tworzyć również pojedynczy antybiotyk o specyficznej budowie lub mechanizmie działania. Zestaw antybiotyków dla każdego z gatunków utworzono biorąc pod uwagę praktykę oznaczania lekowrażliwości w większości krajów na świecie, tak, aby miał on zastosowanie dla oznaczeń lekowrażliwości drobnoustrojów w medycznych laboratoriach szpitalnych dla celów klinicznych, w laboratoriach referencyjnych oraz w laboratoriach nadzoru sanitarno-epidemiologicznego. W wyborze antybiotyków stosowano następujące kryteria:

1) antybiotyk musi posiadać aktualną rejestrację jako produkt leczniczy dopuszczony do stosowania u ludzi, wydaną przez EMA (Europejską Agencję Leków, *ang.* European Medicines Agency) lub FDA (*ang.* The United States Food and Drug Administration)
2) dla antybiotyku istnieją wartości graniczne zaproponowane przez EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości, *ang.* European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), CLSI (*ang.* Clinical and Laboratory Standards Institute) lub FDA.

Antybiotyk wyłączono z zestawu jeśli:

1) gatunek lub cała grupa drobnoustrojów wykazuje naturalną, gatunkowo-specyficzną oporność na dany lek
2) antybiotyk osiągał stężenie terapeutyczne wyłącznie w moczu (np. nitrofuratoina)
3) nabyta oporność na dany lek jest bardzo rozpowszechniona u danego gatunku (np. oporność na penicylinę u *S. aureus*).

Klasyfikując izolat z rodzaju *Enterococcus* lub z rodziny Enterobacteriaceae jako MDR, XDR, PDR należy pamiętać, że w przypadku gatunku wykazującego naturalną oporność na jeden lub więcej antybiotyków w danej grupie, należy usunąć tę grupę antybiotyków z analizy (odpowiednie uwagi w tabelach). Tworząc zestawy antybiotyków do testowania uwzględniono także reguły eksperckie odnoszące się do krzyżowej oporności drobnoustrojów na antybiotyki. W przypadku, gdy znana jest krzyżowa oporność pomiędzy antybiotykami w danej grupie, do oznaczenia lekowrażliwości wybrano tylko jeden antybiotyk z tej grupy. Przykład mogą stanowić fluorochinolony, spośród których do oznaczania lekowrażliwości wybrano ciprofloksacynę, ponieważ szczepy pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae oporne na ciprofloksacynę, wykazują również krzyżową oporność na pozostałe fluorochinolony. Należy mieć również na uwadze, że zaproponowane kryteria zaliczenia do kategorii MDR, XDR lub PDR wskazują, że w znaczeniu epidemiologicznym izolaty bakteryjne są uważane za oporne na daną grupę antybiotyków, gdy są oporne na co najmniej jeden antybiotyk w danej grupie. Zgodnie z tym izolat *K. pneumoniae* wykazujący oporność na jeden z karbapenemów (imipenem lub meropenem lub ertapenem lub doripenem) będzie definiowany jako oporny na całą grupę karbapenemów w znaczeniu epidemiologicznym, ale nie klinicznym tzn. kwalifikacja ta nie może mieć wpływu na wybór leku do terapii.

Zastosowanie definicji MDR, XDR i PDR

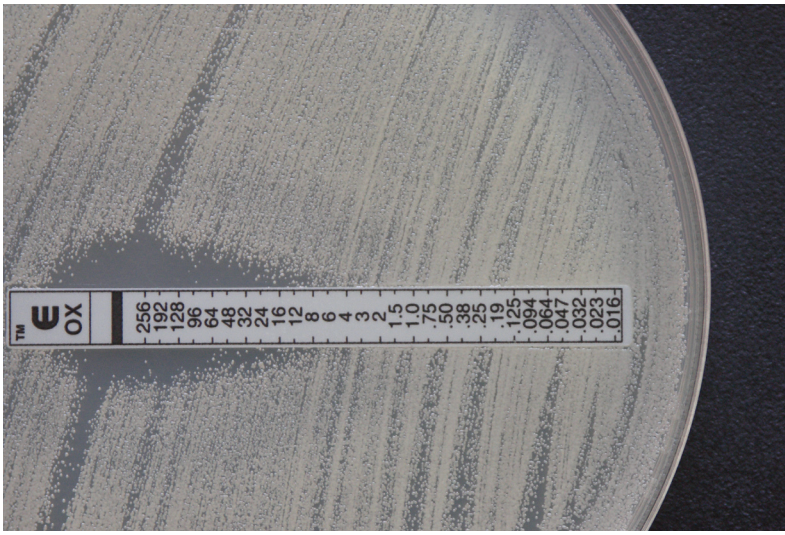
Określenie przynależności badanego szczepu do kategorii MDR, XDR lub PDR wymaga oznaczenia wrażliwości na wszystkie lub niemal wszystkie antybiotyki zaproponowane

w tabelach dla poszczególnych gatunków drobnoustrojów. Jeśli w analizie zostanie uwzględniona zbyt mała liczba antybiotyków, wówczas możliwa będzie jedynie kwalifikacja do kategorii „prawdopodobna XDR" lub „prawdopodobna PDR". W praktyce w szpitalnym laboratorium mikrobiologicznym rutynowo wykonywane oznaczenia lekowrażliwości umożliwiają zakwalifikowanie drobnoustroju jako MDR, „prawdopodobna XDR" oraz „prawdopodobna PDR". Takie wyniki nie będą mogły być porównywane z wynikami, uzyskanymi w innych badaniach. Określenia izolatów jako „prawdopodobna XDR" lub „prawdopodobna PDR" mogą być jednak stosowane jako markery szerokiej lekooporności. Przykładami drobnoustrojów MDR są: *S. aureus* oporny na metycylinę (MRSA) czy też *Escherichia coli* produkująca β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL. Fenotyp XDR charakteryzuje wiele izolowanych w Polsce *K. pneumoniae* wytwarzających ESBL , *K. pneumoniae* produkujących karbapenemazę KPC czy też *Enterococcus faecium* oporny na aminoglikozydy (HLAR) i glikopeptydy (VRE). Do kategorii PDR kwalifikowane są najczęściej izolaty należące do gatunków: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *K. pneumoniae* i *E. faecium*.

Zaproponowane definicje MDR, XDR i PDR nabytej oporności na antybiotyki mają zastosowanie wyłącznie dla celów epidemiologicznych w ochronie zdrowia publicznego. Zaliczenie drobnoustroju do kategorii MDR, XDR lub PDR wymaga badania wrażliwości na odpowiednią liczbę antybiotyków, wymienionych w tabelach dla poszczególnych gatunków drobnoustrojów. Stosowanie jednolitych definicji MDR, XDR i PDR pozwoli na porównanie wyników monitorowania lekowrażliwości drobnoustrojów z gatunków istotnych dla zdrowia publicznego w skali lokalnej, globalnej oraz pomiędzy różnymi regionami świata.

Zastosowanie wspólnych kryteriów ułatwi również wymianę danych pomiędzy środowiskiem medycznym, administracją systemu opieki zdrowotnej, jednostkami nadzoru zdrowia publicznego oraz władzami państwowymi w celu promowania odpowiedzialnego stosowania antybiotyków.

1. A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G.Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, D. L. Monnet. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan-drug-resistant bacteria: and international expert propos al for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268–281
2. Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data 2011. Strona internetowa European Centre for Disease Prevention and Control www.ecdc.europa.eu



Ryc. nr 3. Szczep *Staphylococcus aureus*, oporny na metycylinę (MRSA), zaliczany do kategorii MDR

3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Strona internetowa European Centre for Disease Prevention and Control www.ecdc.europa.eu
4. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46)
5. WHO Regional Office for Europe European strategic action plan on antibiotic resistance. EUR/RC61/14 + EUR/RC61/Conf.Doc./7, 2011; Strona internetowa www.euro.who.int

Tabela 1

Stphylococcus aureus – grupy antybiotyków i antybiotyki wskazane do oznaczania lekowrażliwości w celu zakwalifikowania izolatu do kategorii MDR, XDR, PDR. Pogrubioną trzcionką oznaczono antybiotyki, na które wrażliwość jest najczęściej oznaczana w medycznych laboratoriach mikrobiologicznych w Polsce.

Grupa antybiotyków	Antybiotyki
penicyliny lub cefamycyny	**oksacylina** lub **cefoksytyna**
cefalosporyny anty-MRSA	caftarolina
aminoglikozydy	**gentamicyna**
fluorochinolony	**ciprofloksacyna**, moksifloksacyna
makrolidy	**erytromycyna**
linkozamidy	**klindamycyna**
oksazolidynony	**linezolid**
glikopeptydy	**wankomycyna, teikoplanina** ,telawancyna
tetracykliny	**tetracyklina,** doksycyklina, minocyklina
glicylcykliny	**tigecyklina**
lipopeptydy	daptomycyna
Pozostałe klasy (po jedynym antybiotyku dla każdej z klas)	rifampicyna **trimetoprim-sulfametoksazol** kwas fusydowy chloramfenikol chinupristyna- dalfopristyna fosfomycyna

Tabela 2

Enterococcus sp. – grupy antybiotyków i antybiotyki wskazane do oznaczania lekowrażliwości w celu zakwalifikowania izolatu do kategorii MDR, XDR, PDR. Pogrubioną trzcionką oznaczono antybiotyki, na które wrażliwość jest najczęściej oznaczana w medycznych laboratoriach mikrobiologicznych w Polsce.

Grupa antybiotyków	Antybiotyki
penicyliny	**ampicylina**
karbapenemy	imipenem[a], meropenem, doripenem
aminoglikozydy (z wyjątkiem streptomycyny)	**gentamicyna (wysokie stężenie)**
streptomycyna	streptomycyna (wysokie stężenie)
glikopeptydy	**wankomycyna, teikoplanina**
oksazolidynony	**linezolid**
lipopeptydy	daptomycyna
fluorochinolony	**ciprofloksacyna, lewofloksacyna**, moksifloksacyna
tetracykliny	**doksycyklina**, minocyklina
glicylcykliny	**tigecyklina**
streptograminy	chinupristyna-dalfoprristina[b]

a – naturalna, gatunkowo-specyficzna oporność u *Enterococcus faecium*

b – naturalna, gatunkowo-specyficzna oporność u *Enterococcus faecalis*

Tabela 3

Pałeczki Gram-ujemne Enterobacteriaceae. – grupy antybiotyków i antybiotyki wskazane do oznaczania lekowrażliwości w celu zakwalifikowania izolatu do kategorii MDR, XDR, PDR. Pogrubioną trzcionką oznaczono antybiotyki, na które wrażliwość jest najczęściej oznaczana w medycznych laboratoriach mikrobiologicznych w Polsce.

Grupa antybiotyków	Antybiotyki	Naturalna oporność
penicyliny	**ampicylina**	*C.koseri, C.freundii, H.alvei, E.aerogenes, E.cloacae, E.hermanii, Klebsiella spp., M. morganii, P. penneri, P.vulgaris, P. rettgeri, P.stuarti, S. marcescens*
penicyliny aktywne wobec *Pseudomonas* z inhibitorami β-laktamaz	**tikarcylina/kwas klawulanowy, piperacylina/tazobaktam**	*Escherichia hermanii*
penicyliny z inhibitorami β-laktamaz	**amoksycylina/ kwas klawulanowy**	*C.freundii, E.aerogenes, E.cloacae, H.alvei, M.morganii, P. rettgeri, P.stuartii, S.marcescens*
	ampicylina/sulbaktam	*C.freundii, C.koseri, E.aerogenes, E.cloacae, H.alvei, P. rettgeri, S.marcescens*
cefalosporyny 1 i 2 generacji	**cefazolina**	*C.freundii, H.alvei, E.aerogenes, E.cloacae, M. morganii, P. penneri, P.vulgaris, P. rettgeri, P. stuartii, S. marcescens*
	cefuroksym	*M. morganii, P. penneri, P.vulgaris,S. marcescens*
cefalosporyny 3 i 4 generacji	**cefotaksym** lub **ceftriakson**, **ceftazydym**, cefepim	
cefamycyny	cefoksytyna, cefotetan	*C.freundii, H.alvei, E.aerogenes, E.cloacae*
karbapenemy	**ertapenem**, doripenem, **imipenem**, **meropenem**	
monobaktamy	**aztreonam**	
cefalosporyny anty-MRSA	ceftarolina (zarejestrowana dla: *E.coli, K.pneumoniae* i *K.oxytoca*)	
aminoglikozydy	**gentamicyna,** tobramycyna, netylmicyna	*P.rettgeri, P.stuartii*
	amikacyna	
fluorochinolony	**ciprofloksacyna**	
tetracykliny	**tetracyklina**	*M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
	doksycyklina, minocyklina	*M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
glicylcykliny	**tigecyklina**	*M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
polimyksyny	**kolistyna**	*M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii, S. marcescens*
pozostałe klasy (po jedynym antybiotyku dla każdej z klas)	**trimetoprim-sulfametoksazol** chloramfenikol fosfomycyna	

Tabela 4

Pseudomonas aeruginosa – grupy antybiotyków i antybiotyki wskazane do oznaczania lekowrażliwości w celu zakwalifikowania izolatu do kategorii MDR, XDR, PDR. Pogrubioną trzcionką oznaczono antybiotyki, na które wrażliwość jest najczęściej oznaczana w medycznych laboratoriach mikrobiologicznych w Polsce.

Klasa antybiotyków	Antybiotyki
penicyliny aktywne wobec *Pseudomonas* z inhibitorami β-laktamaz	**tikarcylina/kwas klawulanowy, piperacylina/tazobaktam**
cefalosporyny	**ceftazydym**, cefepim
karbapenemy	**imipenem, meropenem**, doripenem
monobaktamy	**aztreonam**
aminoglikozydy	**gentamicyna, tobramycyna, amikacyna, netylmycyna**
fluorochinolony	**ciprofloksacyna, lewofloksacyna**
polimyksyny	**kolistyna**, polimyksyna B
pozostałe klasy (po jedynym antybiotyku dla każdej z klas)	fosfomycyna

Tabela 5

Acinetobacter sp. – grupy antybiotyków i antybiotyki wskazane do oznaczania lekowrażliwości w celu zakwalifikowania izolatu do kategorii MDR, XDR, PDR. Pogrubioną trzcionką oznaczono antybiotyki, na które wrażliwość jest najczęściej oznaczana w medycznych laboratoriach mikrobiologicznych w Polsce.

Klasa antybiotyków	Antybiotyki
penicyliny aktywne wobec *Pseudomonas* z inhibitorami β-laktamaz	**tikarcylina/kwas klawulanowy, piperacylina/tazobaktam**
penicyliny z inhibitorami β-laktamaz	**ampicylina/sulbaktam**
cefalosporyny	**cefotaksym, ceftriakson, ceftazydym**, cefepim
karbapenemy	**imipenem, meropenem**, doripenem
aminoglikozydy	**gentamicyna, tobramycyna, amikacyna, netylmycyna**
fluorochinolony	**ciprofloksacyna, lewofloksacyna**
polimyksyny	**kolistyna**, polimyksyna B
tetracykliny	**tetracyklina**, doksycyklina, minocyklina
pozostałe klasy (po jedynym antybiotyku dla każdej z klas)	**trimetoprim-sulfametoksazol**

Biuletyn sfinansowany ze środków będących
w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.:
Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015.

Ministerstwo Zdrowia

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków