

Multirezistentní gram-negativní bakterie v urologii

Multi-resistant gram negative bacteria in urology

Vanda Adamcová¹, Lucie Bartáková¹, Pavel Čermák², Roman Zachoval^{1,3}, Jan Hrbáček¹

¹Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

²Oddělení klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice, Praha

³Urologická klinika 1. LF UK, Praha

Došlo: 22. 4. 2019

Přijato: 8. 8. 2019

Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Hrbáček, Ph.D.
Urologická klinika 3. LF UK
a Thomayerovy nemocnice
Václavská 800, 140 00 Praha 4 – Krč
e-mail: jan.hrbacek@ftn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO (Thomayerova nemocnice – TN, 00064190).

Hlavní stanovisko práce: Infekce močových cest jsou nejčastěji způsobené gram-negativními (G-) bakteriemi, jejichž spektrum rezistence se v posledních letech rozšiřuje. Znalost základních mechanismů rezistence a lokální epidemiologické situace pomáhá efektivnímu nasazení empirické antibiotické terapie v každodenní klinické praxi.

Major statement: Urinary tract infections are most commonly caused by gram-negative bacteria. Their antimicrobial resistance has been increasing in recent years. Knowledge of basic resistance mechanisms and local epidemiological situation helps in the effective use of antibiotic therapy in daily clinical practice.

SOUHRN

Adamcová V, Bartáková L, Čermák P, Zachoval R, Hrbáček J. Multirezistentní gram-negativní bakterie v urologii.

Gram-negativní bakterie jsou nejčastější patogeny způsobující infekce močových cest. Celosvětově dochází k nárůstu incidence rezistentních bakterií.

Prevence a léčba infekcí způsobených rezistentními bakteriemi se stává závažným medicínským, sociálním a finančním problémem. Jedním z největších problémů zůstávají nozokomiální infekce a infekce spojené s invazivními vstupy. Znalost mechanismu rezistence a lokální epidemiologické situace napomáhá ke správné volbě empirické antibiotické terapie v situaci, kdy nejsou k dispozici výsledky kultivačního vyšetření.

KLÍČOVÁ SLOVA

Uroinfekce, gram-negativní bakterie, antibiotikum, rezistence.

SUMMARY

Adamcová V, Bartáková L, Čermák P, Zachoval R, Hrbáček J. Multiresistant gram negative bacteria in urology.

Gram-negative bacteria are the most common pathogens causing urinary tract infections. The incidence of bacterial resistance is increasing

worldwide. Prevention and treatment of infections caused by resistant bacteria are becoming a vast medical, social and financial problem.

The biggest problems are health care-associated infections and infections related to invasive lines. Knowledge of resistance mechanisms and local epidemiological situation help with effective initiation of empirical antibiotic therapy.

KEY WORDS

Urological infection, gram-negative bacteria, antibiotics, resistance.

.....

ÚVOD

V posledních deseti letech je lékařská veřejnost stále častěji konfrontována s existencí a rychlým šířením patogenních mikroorganismů, rezistentních na velkou část dosud používaných antibiotik. Vedle známého meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) jde především o střevní gram-negativní

bakterie: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* a další (viz tabulka 1).

Infekce vyvolané multirezistentními (multi-drug resistant, MDR) bakteriemi jsou spojeny s vyšší mortalitou (1), delší dobou hospitalizace a vyššími náklady na léčbu. Většinou se jedná o nozokomiální kmeny a často jsou spojeny s močovými katétry a jinými invazivními vstupy. Podle mezinárodní studie GPIU (Global Prevalence of Infections in Urology) mezi pacienty hospitalizovanými na urologických odděleních se 9 % z nich nakazilo nozokomiální infekcí, často způsobenou MDR organizmy (2). Proto si zasluhují pozornost (nejen) nemocničních urologů. V tomto přehledovém článku přinášíme shrnutí základních poznatků o MDR patogenech v kontextu našeho oboru.

METODY

Relevantní publikace jsme vyhledali v databázi PubMed za použití vyhledávacích výrazů „extended beta lactamase“, „ESBL“, „carbapenemase“, „CPE“, „vancomycin resistant“, „VRE“, „methicillin resistant“, „MRSA“, společně s výrazem „urology OR

Tab. 1. Základní fakta v souvislostech

Tab. 1. Elementary facts in context

β-laktamy (3)
Většina zde popisovaných mikroorganismů bývala tradičně citlivá na β-laktamová antibiotika. Ta zahrnují peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy. Chemicky je jim společný β-laktamový kruh; na něj navázané postranní řetězce potom určují účinnost a spektrum toho kterého antibiotika. β-laktamový kruh je také zodpovědný za zkříženou alergii mezi všemi β-laktamy s výjimkou aztreonamu (jediný zástupce monobaktamů). Z penicilinů na G-bakterie tradičně účinkují aminopeniciliny (ampicilin, amoxicillin) a antipseudomonádové peniciliny (piperacilin). Účinnost cefalosporinů na G-organizmy stoupá od I. směrem k III. generaci těchto antibiotik. Peniciliny se kombinují s inhibitory bakteriálních β-laktamáz za účelem rozšíření spektra jejich účinnosti. Karbapenemy jsou antibiotiky s nejširším známým spektrem účinnosti a kromě toho odolávají většině β-laktamáz.
Enterobacteriaceae (4)
Též koliformní bakterie nebo G-střevní tyčky. Heterogenní skupina mikroorganismů, které spojují tyto vlastnosti: 1) jsou běžnou součástí střevní mikroflóry, 2) jsou fakultativními anaeroby a 3) mají lipopolysacharidovou stěnu. Z urologického hlediska jsou významné tyto rody: Citrobacter – původce infekce močových cest (IMC) u oslabených pacientů. Enterobacter – původce nozokomiálních a katétrych infekcí včetně IMC; většinou exprimuje β-laktamázu ampC, některé také plazmidově vázané β-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL), což vede k rezistenci ke karbapenemům. Escherichia – kromě gastrointestinálního traktu (GIT) kolonizuje distální konec uretry a vaginy. Přenáší se kontaktem a oro-fekálně. K dispozici je řada antibiotik, ale rezistence je variabilní, často plazmidově vázaná a vyžaduje laboratorní stanovení citlivosti. Klebsiella – způsobuje nozokomiální infekce močových cest a respiračního traktu u oslabených, zpravidla hospitalizovaných jedinců, stejně jako Enterobacter a Serratia. Odlišení kolonizace od aktivní infekce může být obtížné. Kromě GIT všechny tři rody přežívají v půdě a ve vodě. Přenáší se kontaktem a obzvláště <i>Klebsiella</i> je schopná delší dobu přežít na rukou (např. zdravotnického personálu). Mnohočetná, často plazmidová antibiotická rezistence je běžná a citlivost je třeba laboratorně určit. Zásady aseptiky a hygieny rukou jsou klíčové pro zabránění šíření <i>Klebsiell</i> . Proteus – častý původce IMC; produkuje ureázu, která štěpením močoviny vede k alkalizaci moči a vzniku urolitiázy; často odpovídá na léčbu aminoglykosidy a cefalosporiny. Providentia – často velmi rezistentní na léčbu. Serratia – běžný oportunní patogen hospitalizovaných nemocných; zpravidla citlivá ke III. generaci cefalosporinů.

surgery". Vyhledávání jsme omezili na humánní studie publikované v posledních deseti letech.

MECHANISMY REZISTENCE

Hlavní genetická informace bakterií je kódována v bakteriálním chromozomu. Některé bakterie však obsahují malé kruhové molekuly DNA, tzv. plazmidy, které kódují celou škálu informací včetně rezistence. Přenos genetické informace u bakterií probíhá nejen vertikálním způsobem, tedy z generace na generaci, ale i horizontálním způsobem, tedy v rámci jedné generace, a to i mezi různými bakteriálními kmeny. Horizontální přenos se může uskutečnit několika způsoby (5):

- **transdukci** – přenosem pomocí bakteriálních virů (6)
- **konjugaci** – výměnou genetické informace díky přímému spojení dvou bakterií
- **transformaci** – příjmem genetické informace z prostředí

Rezistence vůči antibiotikům je podmíněna širokým spektrem mechanismů kódovaných jak chromozomálně, tak plazmidově. Následující zjednodušený přehled mechanismů rezistence má za cíl ukázat nejčastější způsoby rezistence vůči antibiotikům.

Modifikace antibiotika

- Chemická modifikace antibiotika: bakterie produkují enzymy schopné chemicky změnit molekulu antibiotika. Nejčastěji dochází k acylaci, fosforylaci či adenylaci některé části molekuly antibiotika. Příkladem této rezistence může být enzym AME (Aminoglycoside Modifying Enzym), který kovalentní vazbou modifikuje hydroxylovou nebo amino-skupinu aminoglykosidového antibiotika, a tím ho inaktivuje (5).
- Destrukce molekuly antibiotika: produkce enzymu schopného destruovat molekulu antibiotika. Příkladem této rezistence je enzym β -laktamáza, která rozkládá amidový můstek β -laktamového kruhu penicilinové řady antibiotik. Bylo popsáno více než 1 000 druhů β -laktamáz. Pro lepší orientaci bylo vytvořeno

několik klasifikací; pro klinickou praxi jsou významné následující skupiny:

- **ESBL (Extended-spectrum β -lactamase)**: β -laktamáza schopná inaktivovat peniciliny, cefalosporiny I.–III. řady a monobaktamy; naopak ESBL bakterie jsou citlivé ke karbapenemům a cefemycinovým antibiotikům (cefoxitin, cefotetan, cefmetazol); tento enzym je inhibován kyselinou klavulanovou (5),
- **AmpC β -laktamáza**, někdy též nazývaná cefalosporináza je schopna inaktivovat všechny peniciliny i cefalosporiny; cefalosporiny IV. generace jsou horším substrátem a zachovávají si reziduální aktivitu; tento enzym není inhibován kyselinou klavulanovou (5),
- **karbapenemázy**: několik typů enzymů inaktivujících všechna antibiotika penicilinové řady včetně karbapenemů; tyto enzymy dělíme na serinové karbapenemázy a metalokarbapenemázy; serinové karbapenemázy jsou na rozdíl od metalokarbapenemáz inhibovány kyselinou klavulanovou a tazobaktamem.

Snížení permeability nebo eflux molekuly antibiotika

- **Snížení permeability**: hydrofilní molekuly do buňky pronikají díky membránovým proteinům, takzvaným porinům. Změnou exprese porinů nebo jejich modifikací se změní permeabilita a tím i účinnost antibiotika. Tento typ rezistence se uplatňuje například u fluorochinolonů, beta-laktamů a tetracyklinových antibiotik (5).
- **Efluxní pumpa**: bakterie mají v membránách integrované proteinové komplexy, které jsou schopny odstraňovat nepotřebné či škodlivé molekuly z cytoplazmy. Tyto membránové komplexy (efluxní pumpy) mohou také odstraňovat molekuly antibiotika. Efluxní pumpa může být molekulově specifická pro dané antibiotikum (například rezistence vůči tetracyklinu), nebo v případě multirezistentních bakterií může být schopna odstranit celou škálu antibiotik (fluorochinolony, beta-laktamy, karbapenemy a polymyxiny) (5).

Změna cílového místa

- Ochrana cílového místa: bakterie jsou schopny produkce proteinu, který kompetuje o vazebné místo antibiotika. Většina těchto proteinů je kódovaná plazmidově. Příkladem je rezistence vůči fluorochinolonům, kdy dochází k produkci Qnr proteinu, který kompetuje o vazebné místo DNA gyrázy a topoizomerázy IV společně s molekulou antibiotika, a tím snižuje jeho účinnost (5).
- Modifikace cílového místa: tento mechanismus rezistence je jedním z nejběžnějších. Vyskytuje se téměř u každé skupiny antibiotik. Mechanismy jsou následující:
 - mutace cílového místa: příkladem je rezistence vůči fluorochinolonům, které působí díky vazbě na DNA gyrázu a topoizomerázu IV; v případě mutací těchto proteinů dochází ke snížení vazebné aktivity antibiotika (5),
 - enzymatická změna cílového místa: například produkce enzymu schopného metylovat ribosom; na takto metylovaný ribosom se nemůže navázat makrolidové antibiotikum (5),
 - kompletní náhrada nebo bypass cílového místa: tento typ rezistence se uplatňuje například při vzniku rezistence na penicilinová anti-

biotika; účinek penicilinů spočívá ve vazbě na penicilin binding protein (PBP); PBP je enzym nezbytný k transpeptidaci a transglykosidaci peptidoglykanu; tyto vazby zabezpečují stabilitu bakteriální membrány; např. meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus* produkuje PBP 2a, který má nízkou afinitu k penicilínovým antibiotikům a tím obchází cílové místo antibiotika (5).

EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE REZISTENTNÍCH BAKTERIÍ V EVROPĚ

Organizace European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pravidelně sleduje rezistence jednotlivých bakterií vůči vybraným skupinám antibiotik v evropských zemích (7). Poslední data vydaná v listopadu 2017 vycházejí ze situace v letech 2013–2016. Pravidelně sledovanými antibiotiky jsou: aminopeniciliny, fluorochinolony, III. generace cefalosporinů, aminoglykosidy a karbapenemy. Míru rezistence vybraných uropatogenů vůči sledovaným antibiotikům uvádí tabulka 2.

Tab. 2. Podíl rezistentních izolátů vybraných bakterií vůči sledovaným antibiotikům (%) (7)

Tab. 2. Resistance rates of selected bacteria to antibiotics (%) (7)

	K minimálně jedné skupině antibiotik	Aminopeniciliny	Fluorochinolony	Cefalosporiny III. generace	Aminoglykosidy	Karbapenemy	Kolistin	piperacilin ± tazobactam	Meticilin	Vankomycin
<i>Escherichia coli</i>	58,6 %	57,4 %	21 %	12,4 %	9,8 %	< 0,1 %				
<i>Klebsiella spp.</i>	34,5 %		24,6 %	25,7 %	19 %	6,1 %	8,5 %*			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33,9 %		15 %	13 %	10 %	15 %	< 1 %*	16,3 %		
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,8 %		16,6 %						13,7 % (1–50)	
<i>Enterococcus faecalis</i>					30,5 % (12–56)					
<i>Enterococcus faecium</i>										11,8 % (0–46)
* citlivost pro kolistin není sledována všemi zeměmi * sensitivity to colistin is not monitored in all countries										

EPIDEMIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY REZISTENCÍ UROPATHOGENNÍCH BAKTERIÁLNÍCH KMENŮ NA UROLOGICKÝCH ODDĚLENÍCH

Znalost nejčastějších bakteriálních kmenů způsobujících infekce močových cest (IMC) u pacientů na urologických odděleních je klíčová pro efektivní nasazení empirické terapie, která se poté modifikuje dle výsledků bakteriální kultivace.

Několik studií analyzovalo nejčastější patogeny přítomné u pacientů hospitalizovaných na urologických odděleních nemocnic. Na základě těchto výsledků byly identifikovány rizikové faktory pro infekci ESBL pozitivními bakteriemi (2, 8, 9).

Retrospektivní analýza mikrobiálních nálezů hemokultur 1 440 pacientů hospitalizovaných s podezřením na septikemii prokázala přítomnost bakterií u 9,2 % pacientů. U 58,3 % z nich byly prokázány gram-pozitivní bakterie (*Staphylococcus aureus* – z toho více jak 70 % MRSA, koaguláza negativní *Staphylococcus*), zatímco u 40,2 % pacientů byly pokázány gram-negativní bakterie (*E. coli* a *Klebsiella spp.* – s ESBL pozitivitou v 39,6 % případů). Gram-pozitivní bakterie byly nejcitlivější na tetracyklin, teicoplanin, vankomycin, klindamycin, daptomycin a linezolid. Gram-negativní bakterie byly nejcitlivější na karbapenemy, colistin, aminoglykosidy a tigecyklin (8).

Jiná retrospektivní studie v maďarské univerzitní nemocnici analyzovala nejčastější bakteriální kmeny v močové kultivaci u pacientů se suspektní IMC a kulturační nálezy u asymptomatických pacientů před plánovanou operací. Studie analyzovala 2 871

výsledků močových kultur (2). Podobné pořadí četnosti uropatogenů bylo popsáno ve španělské prospektivní studii nozokomiálních infekcí zahrnující 6 546 pacientů. Incidence nemocničních infekcí byla 6,3 % (z toho 70,6 % UTI, infekce v ráně 22,2 % a katérová septikémie 6,3 %) (9). Tabulka 3 srovnává základní výsledky maďarské a španělské studie

Klebsiella spp. byla nejčastějším patogenem u pacientů s diabetem, jaterním onemocněním, imunosupresí a u pacientů po prodělané uroinfekci. *Enterococcus spp.* byl nejčastějším patogen v ráně u pacientů po cystektomii (8). Jako rizikové faktory pro přítomnost ESBL pozitivních bakterií byly identifikovány vyšší věk, mužské pohlaví, diabetes mellitus, zavedený katétr či nazogastriká sonda, předchozí hospitalizace nebo pobyt v domově se zdravotně ošetrovatelskou péčí, imunosuprese, urolitiáza, předchozí užívání antibiotik, ASA status III–IV, doba od zavedení močového katétru a předchozí operace (8).

Zkoumáním kulturačních výsledků 18 112 pacientů byly identifikovány podobné nezávislé rizikové faktory ESBL positivity u pacientů s nálezem *E. coli* a *Klebsiella spp.* Mužské pohlaví zvyšuje pravděpodobnost infekce ESBL bakterií o 50 %, zavedený katétr o 30 % a každých deset let věku přidává 10 % rizika infekce ESBL pozitivní bakterií (10).

REZISTENCE BAKTERIÍ U PACIENTŮ S INVAZIVNÍMI UROLOGICKÝMI VSTUPY

Několik studií prokázalo vyšší incidenci kolonizace a asymptomatické bakteriurie u pacientů

Tab. 3. Porovnání etiologických agens nozokomiálních infekcí u pacientů hospitalizovaných na urologickém oddělení v retrospektivní maďarské (2) a prospektivní španělské (9) studii

Tab. 3. Causative agents of health care-associated infections in a urology department according to a retrospective Hungarian (2) and a prospective Spanish (9) study, respectively

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>	<i>Candida spp.</i>
Retrospektivní studie (Maďarsko)	42–56 %	15–28 %	11 %	10 %		
Prospektivní studie (Španělsko)	25,1 %	17,5 %	13,5 %	12,3 %	6,7 %	5,6 %

Tab. 4. Procentuální zastoupení rezistentních bakterií v závislosti na typu derivace horních močových cest**Tab. 4.** Multi-drug resistant bacterial strain rates depending on the type of upper urinary tract diversion

	JJ stent	Nefrostomie	Kombinovaný nefrostomicko-ureterální stent
<i>Enterobacteriaceae</i> rezistentní vůči cefalosporinům III. generace	30,4 %	54 %	72,2 %
ESBL pozitivní <i>Klebsiella spp.</i>	66,7 %	58 %	70 %
<i>Pseudomonas spp.</i> rezistentní ke karbapenemům	16 %	41,2 %	25 %

s derivací horních močových cest, především po operaci pro litiázu a po transplantaci ledviny. IMC spojená s derivací horních močových cest je zatížena vyšší incidencí rezistentních bakterií ve srovnání s komunitně získanými IMC (11, 12, 13).

Prospektivní studie analyzovala 209 pacientů s derivací horních močových cest (JJ stentem, nefrostomií a kombinovaným nefrostomicko-ureterálním stentem). Byly identifikovány nejčastější patogeny způsobující IMC u těchto pacientů a míra jejich rezistence (tabulka 4). Nejčastěji byly multirezistentní bakterie detekovány u pacientů s kombinovaným nefrostomicko-ureterálním stentem (58,3 %), dále u pacientů s nefrostomií (47,1 %) a nejméně u pacientů se zavedeným JJ stentem (28,6 %) (14).

OBECNÁ DOPORUČENÍ PRO PREVENCI ŠÍŘENÍ A LÉČBU INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH REZISTENTNÍMI BAKTERIÁLNÍMI KMENY

Mnoho epidemiologických studií prokázalo zvyšující se incidenci multirezistentních kmenů bakterií způsobujících IMC (8, 10, 15, 16, 17).

Mezi základní opatření ke snížení rezistence bakterií patří racionální užívání antibiotik dle aktuální epidemiologické situace. V případě empirické antibiotické terapie je následně nutná její úprava dle výsledků kultivačního vyšetření, které by mělo být odebráno před podáním první dávky antibiotika. Dodržení doporučené délky léčby je rovněž nezbytnou součástí prevence nárůstu incidence rezistentních kmenů.

Zvláštní kapitolu představuje asymptomatická bakteriurie (ABU). Dle posledních výzkumů působí ABU preventivně proti symptomatickým epizodám IMC. Léčba ABU zvyšuje incidenci akutních symptomatických uroinfekcí a v populačním kontextu vede k selekci rezistentních bakteriálních kmenů (18). Jediné dvě výjimky z tohoto pravidla jsou pacienti před endourologickými výkony, během kterých dojde k porušení slizniční bariéry, a těhotné ženy. Bakteriurie během endoskopických urologických operací je rizikovým faktorem pro infekční komplikace včetně urosepsy (22). U těhotných žen vyplývá z historických studií, že neléčená ABU přináší zvýšené riziko symptomatické uroinfekce, předčasného porodu a nižší porodní hmotnosti plodu. Avšak nedávná, kvalitativně lepší prospektivní kohortová studie zpochybnila i tyto závěry (23). Poněkud překvapivě se dnes nedoporučuje screening a léčba ABU ani před plánovanou ortopedickou operací s implantací kloubní náhrady, ani u pacientů po transplantaci ledviny (18, 19, 20).

Součástí prevence nárůstu bakteriálních rezistencí je také racionální antibiotická perioperační profylaxe. Užívání antibiotické profylaxe před urologickými výkony je určeno doporučeními Evropské urologické společnosti. Volba profylaktického antibiotika závisí od aktuální lokální epidemiologické situace. Širokospektrá antibiotika jsou rezervována pro terapii, nikoliv pro profylaktické užití. K podání antibiotika by mělo dojít 30–60 minut (rozhodně ne déle než dvě hodiny) před operací, v jediné dávce. V případě dlouhého výkonu může být profylaxe rozšířena o další podání, maximálně však do 72 hodin po operaci (21).

V případě výskytu rezistentních bakterií (MRSA, ESBL, AmpC, VRE, apod.) na odděleních se doporučují tato základní hygienicko-epidemiologická opatření (21):

- samostatný pokoj pro pacienta s označením (izolace),
- ochranné prostředky personálu při kontaktu s pacientem (rukavice, igelitová zástěra),
- dezinfekce – rukou, stetoskopů, oblečení, nádobí,
- edukace návštěv pacienta,
- izolace odpadu.

Tato opatření nejen snižují šíření rezistentních bakterií mezi pacienty, ale chrání i samotné zdravotnické pracovníky a jejich rodinné příslušníky před kolonizací těmito bakteriemi (24).

ZÁVĚR

Vzhledem ke zvyšující se incidenci rezistentních bakterií lze říci, že každý urolog se buď již setkal, anebo se setká s multirezistentním kmenem bakterií. Pro efektivní léčbu je třeba:

- znalost aktuální epidemiologické situace a výskytu rezistentních bakterií v populaci,
- zohlednění typu infekce – zda se jedná o komunitně získanou, či nozokomiální infekci,
- zohlednění rizikových faktorů pacienta,
- dodržování pravidel antibiotické terapie,
- koordinace léčby s antibiotickým centrem,
- dodržování hygienických opatření u pacientů s prokázanou rezistentní bakterií.

LITERATURA

1. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(6): 1311–1320.
2. Magyar A, Köves B, Nagy K, et al. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary. *J Med Microbiol.* 2017; 66(6): 788–797.
3. Jawetz E, Brooks G, Melnick J, et al. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology. 27th ed. New York: McGraw-Hill Medical 2016: 231–236.
4. Page C. Integrated pharmacology. 3rd ed. [Edinburgh]: Elsevier Mosby; 2006: 113–118.
5. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. duben 2016 [citován 31. říjen 2018]; 4(2). Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>.
6. Varga M, Pantůček R, Růžičková V, Doškař J. Molecular characterization of a new efficiently transducing bacteriophage identified in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Gen Virol.* 2016; 97(1): 258–268.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
8. Gohel K, Jojera A, Soni S, et al. Bacteriological Profile and Drug Resistance Patterns of Blood Culture Isolates in a Tertiary Care Nephrourology Teaching Institute. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 1–5.
9. Medina-Polo J, Sopeña-Sutil R, Benítez-Sala R, et al. Prospective study analyzing risk factors and characteristics of healthcare-associated infections in a Urology ward. *Investig Clin Urol.* 2017; 58(1): 61.
10. Toner L, Papa N, Aliyu SH, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol.* 2016; 34(7): 1031–1037.
11. Ozgur BC, Ekici M, Yuceturk CN, Bayrak O. Bacterial colonization of double J stents and bacteriuria frequency. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013; 29(12): 658–661.
12. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, et al. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol.* 2004; 18(9): 891–896.
13. Lojanapivat B. Colonization of internal ureteral stent and bacteriuria. *World J Urol.* 2006; 24(6): 681–683.

14. Lara-Isla A, Medina-Polo J, Alonso-Isa M, et al. Urinary Infections in Patients with Catheters in the Upper Urinary Tract: Microbiological Study. *Urol Int*. 2017; 98(4): 442–448.
15. van der Donk CFM, Beisser PS, Hoogkamp-Korstanje JAA, et al. A 12 year (1998-2009) antibiotic resistance surveillance of *Klebsiella pneumoniae* collected from intensive care and urology patients in 14 Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(4): 855–858.
16. Stapleton PJ, Landon DJ, McWade R, et al. 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(3): 733–741.
17. Hanuš M, Matoušková M, Králová V, et al. Imunostimulace polybakteriálním lyzátem (Urivac®) v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest. *Ces Urol* 2015; 19(1): 33–43.
18. Cai T, Mazzoli S, Lanzafame P, et al. Asymptomatic Bacteriuria in Clinical Urological Practice: Preoperative Control of Bacteriuria and Management of Recurrent UTI. *Pathogens*. 2016; 5(1): 4.
19. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
20. Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, et al. Is Asymptomatic Bacteriuria a Risk Factor for Prosthetic Joint Infection? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014; 59(1): 41–47.
21. Concia E, Azzini AM. Aetiology and antibiotic resistance issues regarding urological procedures. *J Chemother*. 2014; 26(Suppl 1): S14–23.
22. Wullt B, Sundén F, Grabe M. Asymptomatic Bacteriuria is Harmless and Even Protective: Don't Treat if You Don't Have a Very Specific Reason. *Eur Urol Focus*. 2019; 5(1): 15–16.
23. Köves B. Asymptomatic Bacteriuria: To Treat or Not To Treat. Pro Treatment. *Eur Urol Focus* 2019; 5(1): 13–14.
24. Holý O, Matoušková I, Zatloukalová S, et al. Prevalence of strains of *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci with biofilm-forming ability at a department of hemato-oncology. *Klin Mikrobiol Infekcni Lek*. 2018; 24(3): 68–72.

Do České urologie č. 2 / 2020 připravujeme

- Laparoskopická ručně asistovaná adrenaektomie u objemných tumorů nadledvin
- Vyšetření CTC u nádorů ledvin – možnosti použití v algoritmu sledování
- Biopsie nádorů ledvin – indikace, provedení, výsledky
- Srovnání metabolických rizikových faktorů urolitiázy u dětí a adolescentů s odstupem 30 let
- Náš přístup k diagnostice a léčbě nehmotného varlete
- Objemný cystický lymfangiom levé nadledviny – diferenciálně diagnostický omyl