

Vzrůstající rezistence k antibiotikům a racionální antibiotická terapie

Eva Krejčí

Antibiotické středisko, Oddělení bakteriologie a mykologie, Centrum klinických laboratoří,
Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Obecně je antibiotickou rezistencí míněna schopnost bakterií přežívat v podmínkách stanovené koncentrace daného antibiotika. Vzrůstající rezistence bakterií k antibiotikům je v současnosti závažným problémem, ohrožuje další používání antibiotik pro léčbu infekcí. Vzrůstá rezistence k rezervním lékům pro závažné stavy způsobené gram pozitivními i gram negativními bakteriemi, k vancomycinu a karbapenemům; nově i ke kolistinu, který je u některých kmenů pseudomonád posledním antibiotikem, testovaným v kategorii citlivý. Zvýšené podávání antibiotik vede ke zvýšenému výskytu rezistentních kmenů (vzniká tzv. selekční tlak antibiotik). Antibiotika by tak měla být používána zodpovědně. Základem antibiotické terapie je proto odběr validního klinického materiálu na mikrobiologická vyšetření, která rozhodnou o vhodnosti antibiotické léčby a umožní antibiotickou léčbu cílenou, nejlépe antibiotiky s úzkým spektrem. Výskyt multirezistentních bakterií v klinickém materiálu nemusí nutně znamenat zahájení antibiotické terapie – multirezistentní kmeny mohou být pouhou kolonizací pacienta a nevyvolávají probíhající infekce.

Klíčová slova: MRSA, VRE, ESBL, CPE, antibiotika, rezistence, cílená léčba.

Increasing antibiotic resistance and rational use of antibiotics

Generally, the term of bacterial resistance refers to the ability of bacteria to survive a specified concentration of a given antibiotic. The current increase in antibiotic resistance is a serious problem, jeopardizing further use of antibiotics for treatment of infections. Resistance to reserve drugs used for serious cases caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria (vancomycin, carbapenems) is on a steady increase, recently including also resistance to colistin, being the last antibiotic drug tested as effective against some strains of pseudomonas. Excessive administration of antibiotics leads to elevated incidence of resistant strains (so-called selection pressure of antibiotics occurs). Antibiotics therefore should be used responsibly. It is essential to collect valid clinical material for microbiological testing, which shall determine whether antibiotic treatment is appropriate as well as allow to use pathogen directed antibiotic treatment, preferably with narrow-spectrum antibiotics. The presence of multidrug-resistant bacteria in clinical material does not necessarily mean that antibiotic therapy needs to be initiated – the patient may be colonised with multidrug-resistant strains but those may not be the cause of the ongoing infection.

Key words: MRSA, VRE, ESBL, CPE, antibiotics, resistance, pathogen directed treatment.

Testování citlivosti k antibiotikům

Pro možnost léčby bakteriálních infekcí jsou stanoveny kategorie citlivý („C“) nebo rezistentní („R“) – zařazení do kategorie pak předpokládá klinickou účinnost (citlivý) nebo klinické selhání (rezistentní). Nově byla dle doporučení evropské společnosti EUCAST (1), která používá k hodnocení

citlivosti k antibiotikům u klinických izolátů většina laboratoří v České republice, upravena definice kategorie značené jako „I“ (z dřívějšího označení „intermediární“). Nově se význam uvádí jako „citlivý, zvýšená expozice“ (2). Antibiotikum, hodnocené ve výsledku jako „I“, lze použít k léčbě, doporučeny jsou však vyšší dávky podávaného antibiotika. Jinými slovy, klinickou účinnost lze očekávat pouze

tehdy, pokud dojde ke zvýšené expozici přípravku úpravou dávkovacího režimu nebo při dobrém koncentrování tohoto přípravku v místě infekce (2). O zařazení do kategorie C, I nebo R v případě měření inhibiční zóny i při testování minimální inhibiční koncentrace rozhodují naměřené hodnoty uvedené v každoročně aktualizovaných doporučeních, např. v již dříve jmenovaných doporučeních

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Eva Krejčí, Ph. D., eva.krejci@zuova.cz
Antibiotické středisko, Oddělení bakteriologie a mykologie, Centrum klinických laboratoří,
Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
Partyzánské nám. 2633/7, Moravská Ostrava, 702 00 Ostrava

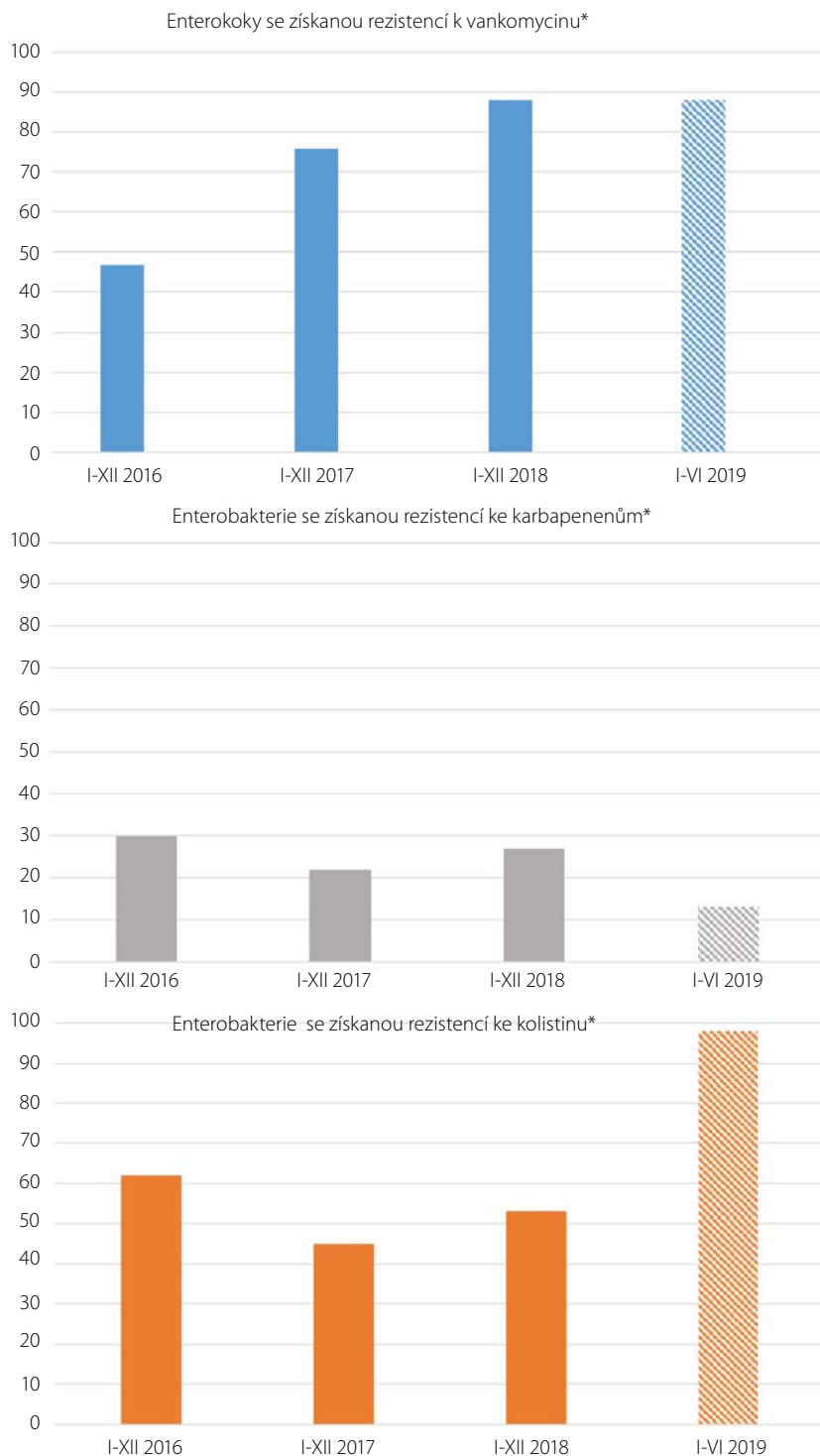
Převzato z: Med. praxi 2020; 17(1): v tisku
Článek přijat redakcí: 6. 8. 2019
Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2019

EUCAST. Pro stanovení citlivosti k antibiotiku je nutné znát identifikaci testovaného kmene – hodnoty C, I nebo R jsou různě definovány pro různé skupiny bakterií, někdy jsou stanoveny pouze pro jeden bakteriální druh nebo je dokonce jejich použití vázáno pouze pro určitý typ infekce. Výše stanovené minimální inhibiční koncentrace tak jednoznačně nevypovídá o vhodnosti daného antibiotika pro léčbu (hraniční hodnoty pro citlivost se mohou pohybovat pro různé bakterie různě, mohou být např. 0,25 mg/l, ale i 64 mg/l). Pro výběr antibiotika k léčbě je tak daleko důležitější jeho vlastnost působit v místě infekce. Jednotlivé druhy bakterií mají také různou přirozenou rezistenci – druhově specifickou odolnost, která může být vázána pouze na daný bakteriální druh či na celou skupinu bakterií a vychází z mechanismu působení antibiotika, na jaké cílové struktury bakteriální buňky antibiotikum míří. Pokud hovoříme o vzrůstající rezistenci, máme na mysli rezistenci získanou – tedy tu, kterou daný bakteriální druh nemá ve své genetické výbavě, primárně je k tomuto antibiotiku vnímavý, ale díky změně vnějšího prostředí či přijaté genetické informaci tomuto antibiotiku nově odolává.

Vzrůstající získaná rezistence

V posledních několika letech se v klinickém materiálu začaly objevovat kmeny bakterií se získanou rezistencí k rezervním antibiotikům, která jsou vyhrazena pro závažné infekce způsobené grampozitivními (vankomycin) i gramnegativními bakteriemi (karbapenemy, kolistin). Zpočátku se jednalo o výjimečné záchyty, v současné době pozorujeme záchyt těchto bakteriálních kmenů s více či méně vzrůstající tendencí. Graf 1. ukazuje absolutní počty pacientů, u kterých byly v klinickém materiálu během rutinního vyšetřování v posledních třech letech zachyceny enterokoky rezistentní k vankomycinu a enterobakterie rezistentní ke karbapenemům a kolistinu (3). I když se jedná o orientační data, která nejsou vztažena na počet vyšetřených vzorků či testovaných kmenů, trend je jasný – počet kmenů se získanou rezistencí především k vankomycinu a karbapenemům narůstá. V praxi se také objevují kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, které jsou rezistentní ke všem betalaktamovým antibiotikům, včetně karbapenemů, i k novým kombinacím cefalosporinů, které byly uvedeny na trh v posledních čtyřech letech – ceftolozan tazobaktamu a ceftazidim avibaktamu. Jediným antibiotikem, které je pak možno k léčbě použít,

Graf 1. Záchyt bakteriálních kmenů se získanou rezistencí stoupá. Upraveno podle www.zuova.cz (3)



*absolutní počty pacientů, u kterých byly multirezistentní kmeny v klinickém materiálu zachyceny během rutinního vyšetřování v laboratořích ZÚ Ostrava

je často pouze kolistin, který je nefrotoxický a jeho průnik do plic či měkkých tkání je velmi omezený.

Jak vzniká antibiotická rezistence

Rezistence k antibiotikům může být v zásadě dvojí: Fenotypová není spojena se změnou genetické informace a není dědičná. Dochází k nepřijímání antibiotika, ať už jde o aktivní efflux

(„zbavování se“) antibiotika, uzavírání porinů či perzistenci, kdy část bakterií z bakteriální populace vzdoruje účinku antibiotik (bakterie ve stacionární fázi růstu) (4). Fenotypová rezistence je přechodná. Naproti tomu genotypová rezistence je spojena se změnami genetické informace, ať už je to mutace v částech bakteriální buňky, kde je antibiotikum aktivní, nebo přijetí genů rezistence zvenčí. Nejčastěji zmiňovanou

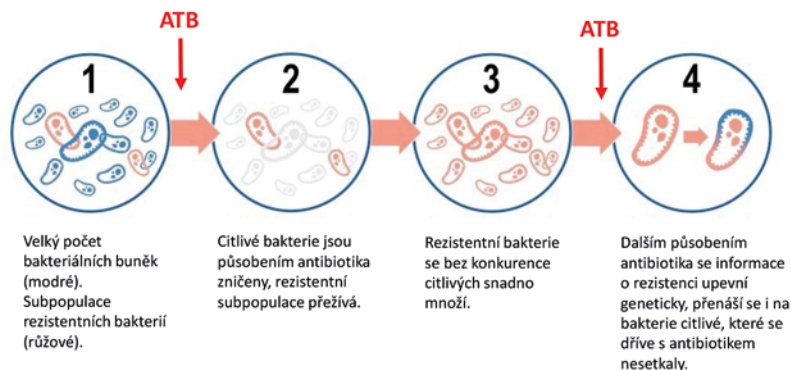
formou přijetí genetické mobilní informace je přijetí plazmidu nesoucího geny pro tvorbu enzymu (např. betalaktamázy), rušícího účinek antibiotika. Je známo, že nadužívání antibiotik zvyšuje odolnost bakterií a podporuje vznik bakteriální rezistence, vzniká tzv. selekční tlak antibiotika – viz Obr. 1. (5). Vznik rezistence bakterií k antibiotikům je přirozený jev, může být zpomalen, nikoliv zastaven. Velmi opatrné a uvážlivé používání antibiotik ve všech odvětvích zdravotní péče je jedinou možnou záchranou pro efektivní prevenci selekce bakterií rezistentních k antibiotikům.

Výskyt multirezistentních kmenů v Evropě

Rezistenci bakterií k antibiotikům v Evropě dlouhodobě sleduje ECDC, Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí, s pomocí spolupracujících laboratoří v síti EARS-Net. Dle každoročně zveřejňovaných přehledů (6) panují velké rozdíly ve výskytu rezistentních bakterií v jednotlivých zemích. Obecně se rezistentní kmeny vyskytují daleko častěji v jižní a jihovýchodní Evropě než v severní Evropě. Z gram pozitivních bakterií je pravidelně sledován výskyt kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k meticilinu (u nás oxacilinu, tzv. MRSA kmeny). Posledním lékem volby závažných MRSA infekcí tak zůstává vankomycin. Jeho častější používání k empirické léčbě vede ke zvyšování selekčního tlaku – setkáváme se tak v praxi např. s enterokoky rezistentními k vankomycinu (tzv. VRE), popsán je i výskyt tzv. kmenů VISA (*S. aureus* se sníženou citlivostí k vankomycinu).

Vzrůstající rezistence je pozorována především u gramnegativních bakterií – největší hrozbě ztráty účinnosti antibiotik čelí enterobakterie. Dlouhodobě je sledován trend výskytu kmenů enterobakterií s rezistencí k cefalosporinům 3. generace (vyřazujících tak cefalosporiny 3. generace z empirické léčby pro gramnegativní septické stavy). Jedná se především o kmeny enterobakterií schopných produkovat enzymy, které ruší účinek širokého spektra betalaktamů – neúčinné tak bývají aminopeniciliny (amoxicilin klavulanát, ampicilin sulbaktam, cefalosporiny 2., 3. příp. i 4. generace, téměř vždy i piperacilin tazobaktam). Jedná se o širokospektré betalaktamázy typu ESBL (z angl. extended spectrum betalacta-

Obr. 1. Selekční tlak ATB. Upraveno podle www.bioninja.com (5)



mases) a typu AmpC (pojmenování dle genu kódujícího tento typ betalaktamázy).

Kromě toho, že enterobakterie častěji produkují širokospektré betalaktamázy, mohou být rezistentní i k posledním ze skupiny betalaktamů, ke karbapenemům (tzv. CPE – karbapenemázu produkující enterobakterie). Karbapenemázy jsou enzymy ze skupiny betalaktamáz, hydrolyzující amidovou vazbu čtyřčlenného betalaktamového kruhu karbapenemů (7). Bylo popsáno mnoho různých skupin a subtypů, jejichž počet neustále přibývá. Nejvýznamnější je skupina metalo-betalaktamáz s nejčastějšími zástupci podskupin s označením VIM, NDM a IMP a skupina serinových karbapenemáz se zástupci KPC, OXA-48 a GES (7). Geny karbapenemáz jsou často přítomny na mobilních genetických elementech a informace o produkci karbapenemázy se tak horizontálně šíří nejen v rámci jednoho druhu (např. mezi kmeny *Klebsiella pneumoniae*), ale i v rámci celé skupiny enterobakterií. Výskytem jsou zasažena zejména pracoviště intenzivní medicíny. Ve zdravotnických zařízeních se enterobakterie produkující karbapenemázy rychle šíří a mohou pronikat do komunity (7). V některých zemích jižní Evropy jsou mezi invazivními izoláty klebsií zastoupeny kmeny rezistentní ke karbapenemům více než 25 % (Itálie 29,7 %, Řecko 64,7 % – data z EARS-Net za rok 2017) (6).

Hlavním rezervoárem CPE je zažívací trakt osídlených pacientů (stolice). Dle Věstníku MZ ČR platí (7), že všichni pacienti přijímaní k hospitalizaci v České republice s anamnézou pobytu v nemocničním zařízení v zahraničí během posledního roku jsou v riziku kolonizace či infekce CPE. Pro vyloučení kolonizace je u nich nutné provést screening cílený na průkaz CPE (nutné vždy uvést u vyšetřovaného vzorku v žádance o vyšetření) ve dvou vzorcích výtěru z rektu odebraných dva dny za sebou. Vzhledem k možnosti

expanzivního rozšíření CPE nelze rozlišovat mezi státy s endemickým výskytem a státy s dosud ojedinělými případy (7).

Graf 2. prezentuje data výskytu MRSA, VRE a kmenů *K. pneumoniae* rezistentních k cefalosporinům 3. generace a s rezistencí ke karbapenemům za rok 2017 v České republice ve srovnání s okolními státy (6). Více než třetina států Evropy udává výskyt MRSA u invazivních izolátů z krve více než ve 25 % případů, podobně je na tom Slovensko. Výskyt MRSA v České republice dlouhodobě stagnuje a za posledních 10 let se drží pod hranicí 15 %. Naopak výskyt VRE (především sledovaného *Enterococcus faecium*) je v České republice na vzestupu: dřívější úroveň rezistence *E. faecium* k vankomycinu kolem 4 % se postupně v nepravidelných výkyvech vyšplhala na 13,3 %. Vzrůstající trend ve výskytu VRE potvrzují bohužel i naši sousedé Slovensko a Polsko, kde výskyt VRE překračuje u invazivních izolátů alarmujících 30 %. Rezistence u sledovaných kmenů *K. pneumoniae* rezistentních k cefalosporinům 3. generace je bohužel už 10 let vysoká, avšak stabilní (kolem 50 %). Výskyt kmenů *K. pneumoniae* rezistentních ke karbapenemům je zatím výjimečný (0,4 %); zvyšující záchyt invazivních izolátů rezistentních ke karbapenemům na Slovensku nebo v Polsku ale napovídá, že situace může být vážnější. Důsledně provádění screeningových vyšetření u všech pacientů s hospitalizací mimo Českou republiku při příjmu do nemocnice může nárůst a riziko rozšíření CPE oddálit.

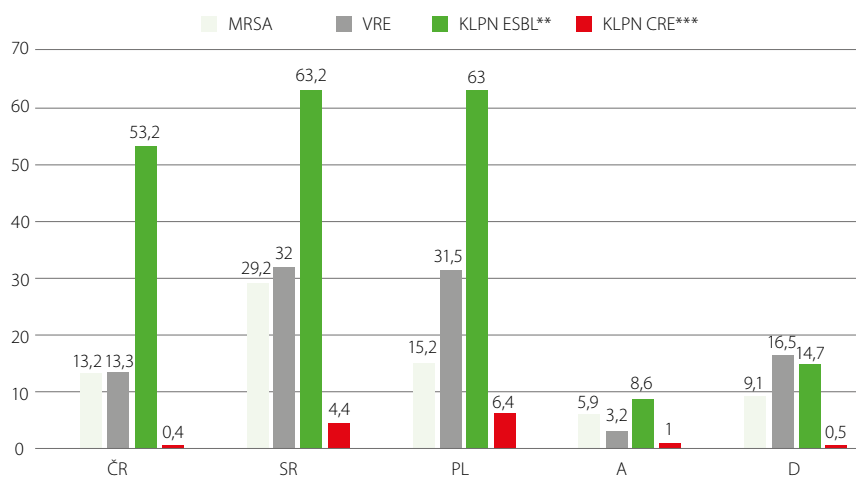
V rámci EARS-Net zatím nebyla sbírána data o rezistenci gramnegativních bakterií se získanou rezistencí ke kolistinu. Zájem o možný nárůst rezistence ke kolistinu je spojen jednak s opětovným zavedením kolistinu do terapie závažných infekcí (vzhledem k vysokému výskytu enterobakterií s rezistencí k betalaktamovým antibiotikům včetně

karbapenemů především v Řecku a Itálii) a s nálezem plazmidově vázané rezistence ke kolistinu (8). Jedná se o tzv. geny *mcr-1* nyní až *mcr-9* (9), jejichž průkaz u enterobakterií předpokládá stejné riziko snadného šíření v populaci jako u CPE (10). U enterobakterií s prokázaným *mcr* genem by měla být dodržována stejná epidemiologická opatření jako u CPE. Jako možný zdroj plazmidů s *mcr* geny jsou označována zvířata chovaná pro potravinové účely, u kterých byl zaznamenán zvýšený výskyt *mcr* genů, v některých státech je navíc známa vysoká spotřeba kolistinu ve veterinárním sektoru (11).

Výběr vhodného antibiotika pro léčbu infekce

Antibiotika mají různý mechanismus účinku, jejich výběr je ovlivněn především místem, kde infekce probíhá. Podle zkušenosti pak můžeme předpokládat, jaká bakterie infekci vyvolala. Z pravidelně prováděných vyšetření či studií máme přehled o antibiotické citlivosti či rezistenci očekávaných bakteriálních druhů. Můžeme empiricky zvolit vhodné antibiotikum, které bude pravděpodobně účinné a zároveň bude dobře pronikat do místa infekce. Empirická antibiotická léčba však může selhat a dodatečný odběr na bakteriologické vyšetření z místa infekce už mnoho nezmůže – původní bakteriální flóra je dotčena působením často i neúčinného antibiotika. Spolehlivějším postupem je proto odběr na bakteriologické vyšetření z místa předpokládané infekce – vždy před zahájením antibiotické léčby. Může se také stát, že ve vzorku nalezené bakterie nebudou vyvolavatelem infekce a pak se raději spolehne na léčbu empirickou. Tato skutečnost se týká i multirezistentních kmenů bakterií (MRSA, VRE, ESBL/AmpC i CPE) prokázaných při bakteriologickém vyšetření u pacientů v komunitě; výskyt je běžný u MRSA a ESBL. S MRSA izoláty se setkáváme nejčastěji u chronických ran nebo v případech nosičství v horních cestách dýchacích, kde není eradikace primárně doporučena. Pokud se u pacienta v komunitě multirezistentní kmen pouze vyskytuje a nezpůsobuje infekci, není třeba žádné podávání antibiotik za účelem „léčby“. Platí to i u nálezu kmenů ESBL, AmpC, příp. VRE v případě susp. močových infekcí spojených s katetrizací (mnohdy stejně jako při výskytu citlivých bakteriálních druhů postačí vyjmutí či výměna cizorodého materiálu)

Graf 2. Výskyt multirezistentních kmenů v České republice a okolních státech*



* dle zprávy EARS-NET (2017), výskyt multirezistentních kmenů ve vzorcích hemokultur

** *K. pneumoniae* rezistentní k cefalosporinům 3. generace, často s produkcí širokospektrých betalaktamáz ESBL nebo AmpC

*** *K. pneumoniae* s rezistencí ke karbapenémům

nebo v případě asymptomatických bakteriurií způsobených multirezistentními kmeny, které bychom v případě citlivých kmenů neléčili. Samotnou kapitolou jsou nálezy ESBL či AmpC jako kolonizace horních cest dýchacích (nebo výskyt těchto kmenů u vzorků nezánnětlivého sputa) – jejich výskyt nemusí znamenat změnu zahájené empirické terapie, která je cílena na daleko běžnější původce komunitní pneumonie, *Streptococcus pneumoniae* a *Legionella pneumophila*. Rozhodující pro změnu léčby ve prospěch prokázaného multirezistentního kmene je vždy vývoj klinického stavu pacienta během započaté empirické léčby. Kolonizaci chronických ran multirezistentními kmeny obecně podporuje opakovaná antibiotická léčba – potlačí citlivé kmene doprovodné flóry a umožní růst rezistentním variantám, které v dané lokalitě převládají. Často však nejsou původci infekce. Výskyt jakéhokoliv multirezistentního kmene (kolonizaci) je nutné hlásit při příjmu k hospitalizaci – s ohledem na možnou úpravu předoperační antibiotické profylaxe a případná izolační opatření.

Výsledek bakteriologického kultivačního vyšetření a léčba komunitních infekcí antibiotiky

Studie pravidelně prováděné Národní referenční laboratoří pro antibiotika (12, 13) dokládají, že nejčastější bakteriální původci komunitních onemocnění močových cest (nekomplikovaná cystitida) a onemocnění dýchacích cest zůstávají dobře citliví k základním antibiotikům.

Poslední výsledky močové studie z roku 2016 jednoznačně ukazují vhodnost použití nitrofurantoinu jako léku volby pro nekomplikované komunitní cystitidy – ve sledovaném období bylo zachyceno pouze 0,7 % kmenů *Escherichia coli* rezistentních k nitrofurantoinu (rezistence např. k ampicilinu byla 43,3 %, amoxicilin klavulanátu 13,1 % a kotrimoxazolu 24,5 %) (12). Nitrofurantoin lze dávkovat pro dospělé až 100 mg co 6 h, doporučená doba léčby je 5–7 dní (14).

Výsledky dlouhodobého sledování výskytu rezistence bakteriálních původců respiračních onemocnění prokázaly příznivou situaci u léků volby (penicilin, amoxicilin) u *Streptococcus pyogenes* a *S. pneumoniae* (15). Lékem volby pro terapii streptokokové tonzilitidy (způsobené *S. pyogenes*) zůstává penicilin (15). Kmeny *S. pyogenes* rezistentní k penicilinu nebyly dosud popsány (1). Ukazuje se jen ojedinělý výskyt kmenů *S. pneumoniae* skutečně rezistentních k penicilinu a velmi nízká, trvale klesající prevalence intermediární citlivosti kmenů tohoto druhu k penicilinu (resp. amoxicilinu) (13). V roce 2018 bylo zachyceno jen 1,9 % kmenů *S. pneumoniae*, které byly hodnoceny jako citlivé pouze při zvýšené expozici penicilinu (za posledních 5 let byla incidence takových kmenů nejvyšší v roce 2014, a to 2,4 %) (13).

Amoxicilin, zmiňovaný jako vhodný k léčbě respiračních infekcí, je v praxi často chybně zaměňován za amoxicilin klavulanát, který sice může poskytnout rozšíření spektra účinku (většinou zbytečně), zamezí však podání

dostatečné dávky opravdu účinného amoxicilinu. Amoxicilin lze dávkovat pro dospělého pacienta až 1,5 g co 8 h, tj. až 4,5 g amoxicilinu denně, v kombinaci amoxicilin klavulanát však můžeme pacientovi kvůli omezené denní dávce kyseliny klavulanové podat pouze 875 mg amoxicilinu/125 mg kyseliny klavulanové co 8 h, tj. jen 2,625 g amoxicilinu denně.

U kmenů *Haemophilus influenzae* testovaných v respirační studii rezistence k amoxicilinu pozvolna stoupá – dle údajů z roku 2018 bylo 20,4 % kmenů *H. influenzae* rezistentních k amoxicilinu a 7,9 % kmenů rezistentních k amoxicilin klavulanátu (nejnižší incidence byla za posledních 5 let zaznamenána v roce 2015

a to 14,4 % kmenů *H. influenzae* rezistentních k amoxicilinu a 3,6 % k amoxicilin klavulanátu) (13). *H. influenzae* je považován za původce infekce u otitidy a sinusitidy (vhodným vzorkem pro bakteriologické vyšetření je pouze výplach dutin provedený lege artis otorinolaryngologem) – pro zahájení antibiotické léčby nemá nálezy *S. pneumoniae* nebo *H. influenzae* v nose či krku význam (16). Kmeny *H. influenzae* lze považovat ještě za původce komunitní pneumonie – pro průkaz je vhodný odběr zánětlivého sputa (nikoliv výtěr z krku) (16). Ambulantně lze pro diferenciální diagnostiku komunitní pneumonie využít i přímý průkaz antigenů *S. pneumoniae* nebo *L. pneumophila* v moči.

Závěr

Jedinou možností, jak zpomalit vzrůstající rezistenci k antibiotikům, je omezit jejich používání pro léčbu i profylaxi. Léčba antibiotiky musí být vyhrazena pouze pro stavy akutní bakteriální infekce. Nález bakterií v klinickém materiálu (včetně multirezistentních) musí být vždy hodnocen v kontextu s probíhající infekcí, mnohdy se jedná pouze o kolonizaci bez nutnosti zasahovat antibiotiky. U běžných komunitních infekcí respiračních a močových jsou stále dobře účinná základní antibiotika jako penicilin, amoxicilin nebo nitrofurantoin – jejich použití v praxi je podpořeno i studiemi a doporučenými postupy.

LITERATURA

1. Clinical breakpoints – bacteria (v 9.0) [online]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST, © 2019. [cit. 01-01-2019]. Dostupné z: <http://www.eucast.org>
2. Urbášková P. Nové definice C, I a R při testování citlivosti na antibiotika [online]. Státní zdravotní ústav – SZÚ, © 2019. [cit. 19-02-2019]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/nove-definice-c-i-a-r>
3. Stryjová L, Krejčí E. Záchyt bakteriálních kmenů se získanou rezistencí stoupá. [online]. Zdravotní ústav se sídlem v Ostrově. © 2018. [cit. 26-11-2018]. Dostupné z: <https://zuova.cz/Home/Novinka?id=283>
4. Corona F, Martinez JL. Phenotypic resistance to antibiotics. *Antibiotics* 2013 (2): 237–255.
5. Antibiotic Resistance [online]. Cornell B., BioNinja, © 2019. [cit. 05-08-2019]. Dostupné z: <http://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-5-evolution-and-biodiversity/52-natural-selection/antibiotic-resistance.html>
6. Mezinárodní databáze výsledků EARS-Net [online]. Státní zdravotní ústav – SZÚ, © 2019. [cit. 05-08-2019]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/ears-net-4>
7. Metodický pokyn ke kontrole výskytu importovaných případů kolonizace a/nebo infekce enterobakteriemi produkujícími karbapenemázu. *Věstník MZ ČR* 8. 2012; str. 10 – 19.
8. Liu YY, Wang Y, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* (2016); 16: 161–168.
9. Carroll LM, Gaballa A, et al. Identification of novel mobilized colistin resistance gene mcr-9 in a multidrug-resistant, colistin-susceptible *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium isolate. *MBio*. 2019 May 7;10(3), doi: 10.1128/mBio.00853-19
10. Pomorská K, Jakubů V, et al. Záchyt plazmidy determinované rezistence ke kolistinu zprostředkované geny mcr v České republice. *Zprávy ČEM (SZÚ, Praha)*; 2018. 27(9): 219–222.
11. Jakubů V. Monitorování mobilní rezistence ke kolistinu [online]. Státní zdravotní ústav – SZÚ, © 2019. [cit. 27-05-2019]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/monitorovani-mobilni-rezistence-ke-kolistinu>
12. Žemličková H. Močová studie ATB rezistence [online]. Státní zdravotní ústav – SZÚ, © 2019. [cit. 11-10-2016]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/mocova-studie-atb-rezistence?highlightWords=mo%C4%8Dov%C3%A1+studie>
13. Žemličková H. Respirační studie ATB rezistence [online]. Státní zdravotní ústav – SZÚ, © 2019. [cit. 21-09-2011]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/respiracni-studie-atb-rezistence?highlightWords=respira%C4%8Dn%C3%AD+studie>
14. Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči [online]. SIL © 2019 [cit. 25-06-2019]. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/dokument1.htm>
15. Žemličková H. Antibiotická rezistence u původců komunitních infekcí. *Pediatr. praxi*; 2015. 16(5): 296–298.
16. Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči [online]. SIL © 2019 [cit. 25-06-2019]. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/dokument1.htm>