

Bakteriurie a symptomatický močový infekt při antimikrobiální profylaxi krátkodobě zavedených močových katétrů – prospektivní randomizovaná studie u pacientů po implantaci kloubní náhrady

Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections during Antimicrobial Prophylaxis in Patients with Short-Term Urinary Catheters – Prospective Randomised Study in Patients after Joint Replacement Surgery

M. DEJMEK¹, T. KUČERA^{1,4}, L. RYŠKOVÁ^{2,4}, E. ČERMÁKOVÁ^{3,4}, P. ŠPONER^{1,4}

¹ Ortopedická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

² Ústav klinické mikrobiologie Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

³ Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

⁴ Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

A very serious complication following joint replacement surgery is periprosthetic joint infection that can be caused by a urinary tract infection. Insertion of an indwelling urinary catheter constitutes a risk factor that may result in urinary tract infections. The aim of this prospective randomised study was to compare the occurrence of significant bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during antibiotic prophylaxis at the time of removal of an indwelling urinary catheter by cotrimoxazole in two doses and with no administration of antibiotics. We also monitored the incidence of potential periprosthetic infection following the endoprosthesis implantation. The findings of preoperative urine tests were compared with the declared negative preoperative examination.

MATERIAL AND METHODS

The study included patients indicated for a total hip or knee replacement with a negative urine culture as a part of the preoperative testing. Where leukocyteria was detected, urine culture by mid-stream clean catch urine was obtained. The second part included patients, in whom an indwelling urinary catheter had to be inserted postoperatively for urine retention and/or monitoring of fluid balance and who were divided into two groups on a rota basis. No antibiotics were administered to the first group, whereas Cotrimoxazol 960 mg tablets p.o. was administered to the second group, 14 and 2 hours before the removal of the catheter. The urine culture test was performed 4 hours after the removal of the indwelling urinary catheter, in both the groups. The test was repeated after 14 days and a questionnaire was filled in to report urinary tract complications. Considered as significant bacteriuria by urinalysis was the laboratory finding of $> 10 \times 4$ CFU/ml in case of a single pathogen or $> 10 \times 5$ in case of multiple pathogens. The results were statistically processed by Fischer's exact test with the level of significance = 0.05.

RESULTS

In the first part of the study leukocyturia was detected by a test strip in 112 of the total of 478 patients. In 10 women, significant bacteriuria was found. Altogether 50 women and 50 men were randomly assigned to the second part of the study. The indwelling urinary catheter was in place for 4 days on average. In men, no statistically significant difference was detected in significant bacteriuria findings, in women a statistically significant difference of $p = 0.00162$ was found after the removal and after 14 days the borderline of statistical significance of $p = 0.0507$ was achieved, but no symptomatic urinary tract infection was present. In the period from 20 to 32 months following the total joint replacement, no periprosthetic infection caused by urinary tract infection was reported.

DISCUSSION

There is enough evidence to prove the correlation between the symptomatic urinary tract infection and periprosthetic infection. On the other hand, asymptomatic bacteriuria is a common finding in patients before the planned hip or knee joint replacement and its treatment is not recommended.

No consensus has been achieved as yet regarding the method of antibiotic prophylaxis for an inserted urinary catheter. Antibiotics are administered throughout the period of catheterisation by an indwelling urinary catheter, during its removal, or are not administered at all. In our study antibiotics were administered during the removal of an indwelling urinary catheter and a statistically significant difference was found in women. It concerned, however, only a higher incidence of asymptomatic bacteriuria not treated by antibiotics, which in the next follow-up period did not lead to periprosthetic infection.

CONCLUSIONS

Despite the negative pre-operative urine culture, frequent incidence of leukocyturia and symptomatic urinary infections were detected in a fairly high number of cases. Therefore, we recommend asking the patients during the hospital admission process specifically about the urinary infection symptoms. The results of our study show that antibiotic prophylaxis during the removal of indwelling urinary catheters placed for a short-term is unnecessary.

Key words: endoprosthesis, urinary catheter, bacteriuria, urinary tract infection.

ÚVOD

Implantace náhrady kyčelního a kolenního kloubu patří k nejčastějším ortopedickým výkonům. Tyto intervence mohou být provázeny řadou komplikací, které negativně ovlivňují léčebný výsledek (17, 20). Nejzávažnější komplikací je periprotetická infekce. Jedním z potenciálních zdrojů infekce kloubní náhrady může být uroinfekt (1, 13). Preventivní opatření k vyloučení případné močové infekce spočívají obvykle v požadavku negativního výsledku kultivace z moči v rámci předoperačního vyšetření (2). V pooperačním období se za rizikovou považuje uretrální instrumentace a preventivně se podávají antibiotika (10). Sami jsme dříve přes pochybnosti o správnosti postupu po implantaci kloubní náhrady preventivně podávali k pokrytí zavedeného permanentního močového katétru (PMK) kotrimoxazol 960 mg po 12 hod. Obecně je zavedení PMK považováno za rizikový faktor pro vznik infekce močových cest (9, 19). PMK po implantaci kloubní náhrady nejčastěji zavádíme pouze krátkodobě na několik dní z důvodu močové retence nebo potřeby monitorace tekutinové bilance.

Obě výše uvedená preventivní opatření však mají svá úskalí. V rámci předoperačního vyšetření se často přeléčuje nález bakterií, který je výsledkem kontaminace při odběru nebo se jedná o asymptomatické bakteriurie. Navíc není jasné, zda je dosažený negativní výsledek kultivace z moči při předoperačním vyšetření stále aktuální v perioperačním období. Dále je nutné si uvědomit, že dosud není jednotný názor na způsob antibiotické profylaxe při zavedeném močovém katétru: antibiotika jsou podávána po celou dobu zavedení PMK, při jeho extrakci nebo nejsou podávána vůbec (18).

Nadbytečná antibiotická léčba přispívá k indukci rezistentních bakteriálních kmenů. Dlouhodobé podávání antibiotik při zavedeném PMK je diskutabilní a naopak by mělo být považováno za rizikový faktor pro vznik nozokomiální infekce (12). Obecně je doporučena antibiotická terapie pouze u symptomatické bakteriurie dle citlivosti na daný patogen (4, 25).

Cílem této prospektivní randomizované studie bylo porovnání výskytu signifikantní bakteriurie a symptomatického močového infektu při antibiotické profylaxi extrakce PMK kotrimoxazolem ve dvou dávkách a bez podání antibiotik. Dále jsme sledovali výskyt případné periprotetické infekce po implantaci endoprotézy. Podmínkou vstupu do studie bylo vyloučení signifikantní bakteriurie předoperačně. Proto jsme v přípravné fázi vyhodnotili přítomnost leukocyturie a při jejím pozitivním nálezu i bakteriurie u pacientů před implantací endoprotézy. Porovnali jsme výsledky s deklarovaným negativním předoperačním vyšetřením.

MATERIÁL A METODIKA

Soubor pacientů

První část studie

První přípravná část studie zahrnovala 478 pacientů přijatých plánovaně k implantaci totální endoprotézy (TEP) kyčelního nebo kolenního kloubu v období od

1. 1. 2014 do 1. 4. 2015 s negativním vyšetřením kultivace moči a vyloučením dalších možných infekčních fokusů v rámci předoperačního vyšetření. Při příjmu všech pacientů na oddělení bylo provedeno vyšetření moči papírkem AUTION Sticks (Arkay, Japonsko). U pacientů s pozitivním výsledkem leukocyturie bylo doplněno kulturační vyšetření moči ze středního proudu.

Pacienti s laboratorním nálezem bakteriurie byli cíleně dotázáni na symptomy močové infekce (pálení při močení, častější nucení na močení, zvýšená tělesná teplota). Aktuální stav byl porovnán ve vztahu k údajům v předoperačním vyšetření.

Druhá část studie

Do druhé hlavní části prospektivní randomizované studie bylo zařazeno 100 pacientů plánovaných k implantaci TEP kyčelního nebo kolenního kloubu, kterým bylo nutné v pooperačním období zavést PMK z důvodu retence moči a/nebo sledování bilance tekutin a PMK byl zaveden nejméně 3 dny (72 hod). Vylučovacími kritérii byly: febrilie, infekce močových cest, užití antibiotik ≤ 48 hodin před odstraněním PMK, alergie na kotrimoxazol, patologie urogenitálního traktu a nález signifikantní bakteriurie. Pacienti podepsali informovaný souhlas se vstupem do studie.

Implantace endoprotézy byla provedena v antibiotické profylaxi cefazolin i.v. 30–60 minut před výkonem (1 g u pacientů do 70 kg, 2 g u pacientů nad 70 kg), dále cefazolin 1g i.v. ve dvou dávkách po osmi hodinách. U pacientů alergických na penicilinová antibiotika byl podán vankomycin v infuzi 60 minut před výkonem a dále v jedné dávce po 12 hodinách (15 mg/kg). PMK byl zaveden v operační den za sterilních kautel, Skinsept Mucosa (Ecolab, USA) byl použit k dezinfekci a Mesocain gel (Zentiva, Slovensko) k místnímu znecitlivění.

Pacienti byli střídavě řazeni do dvou skupin. V první skupině nebyla podávána žádná antibiotika po celou dobu zavedení PMK, v druhé skupině byl podán Cotrimoxazol AL forte tbl v dávce 960 mg perorálně 14 a 2 hodiny před extrakcí. S odstupem 4 hodin po extrakci PMK se u pacientů obou skupin provedl odběr moči ze středního proudu a aktivně se zaznamenávaly obtíže pacientů, které by mohly souviset s případnou močovou infekcí (zvýšená teplota, dysurické obtíže). Při ukončení hospitalizace byl pacientům vydán dotazník k zaznamenání močových komplikací (pálení při močení, časté nucení na močení, zvýšená tělesná teplota) v období 14 dnů po extrakci, který byl zpětně vyhodnocen. Zároveň za 14 dnů po extrakci PMK byla odebrána moč ze středního proudu na mikrobiologické vyšetření.

Dále byl u pacientů v druhé části studie sledován výskyt periprotetické infekce.

Laboratorní vyšetření moče

V laboratoři byly vzorky moče zpracovány klasickou kulturační metodou se stanovením kvantitativní bakteriurie. Jako signifikantní bakteriurie byl hodnocen nález $\geq 10^4$ CFU/ml v případě jednoho izolátu nebo nález $\geq 10^5$ CFU/ml při nálezu více patogenů. Identifikace izolátů byla provedena pomocí hmotnostního spektrometru

(MALDI – TOF), citlivost k antibiotikům byla vyšetřena diskově difuzním testem (6).

Výsledky byly statisticky zpracovány. K testování závislosti pozitivitu močových nálezů na podané profylaxi a pohlaví pacientů byl použit Fisherův exaktní test. Hladina významnosti byla $\alpha = 0,05$. Použité postupy odpovídaly etickým principům Helsinské deklarace a byly schváleny etickou komisí naší fakultní nemocnice.

VÝSLEDKY

V první části studie jsme vyšetřili 268 mužů a 210 žen ve věkovém rozmezí 38–89 roků (průměrný věk 68 roků). Všichni pacienti měli deklarován negativní kultivační nález moči v předoperačním vyšetření, které proběhlo 4 až 8 týdnů před přijetím (průměr 6 týdnů). Leukocyturie byla zjištěna dle testovacího papírku u 112 pacientů (23,4 %), z toho u 28 mužů (5,9 %) a u 84 žen (17,6 %). Při kultivačním vyšetření byla zjištěna signifikantní bakteriurie u 10 žen (4,8 % ze zařazených žen do studie). U dvou pacientek byly zjištěny současně dva patogeny. Po cíleném dotazu byly zjištěny i symptomy uroinfektu. Tyto pacientky byly přeléčeny antibiotiky dle zjištěné citlivosti. Pouze *Staphylococcus aureus* byl

citlivý k standardně profylakticky podávanému cefazolinu, jinak se jednalo o gramnegativní bakterie. Tabulka 1 uvádí přehled zjištěných patogenů. U jedné pacientky (diabetičky na perorálních antidiabetických) kmen *Escherichia coli* produkoval širokospektrou β -laktamázu ESBL, u další pacientky (opakovaně léčené pro recidivující infekce močových cest) byl kmen *Proteus mirabilis* rezistentní k chinolonům (viz tabulka 1).

Do druhé hlavní části studie bylo zařazeno 100 pacientů, 50 žen ve věkovém rozmezí 52–87 roků (průměrný věk 73 roků) a 50 mužů ve věkovém rozmezí 47–89 roků (průměrný věk 70 roků). Tito pacienti byli rozděleni do dvou stejných skupin: bez profylaxe a s profylaxí. PMK byl ponecháván 3 až 5 dní (průměr 4 dny). Výsledky shrnuje tabulka 2.

Žádný pacient s kultivačním nálezem signifikantní bakteriurie neudával symptomy močové infekce, a proto nikdo nebyl léčen antibiotiky. Zatímco u mužů nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami s a bez profylaxe, u žen byl mezi těmito skupinami statisticky významný rozdíl v nálezech po extrakci $p = 0,00162$) a na hranici statistické významnosti po 14 dnech ($p = 0,0507$) při hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Přehled izolovaných patogenů a jejich citlivost ke kotrimoxazolu je uveden v tabulce 3.

V období 20 až 32 měsíců (průměr 26 měsíců) po implantaci endoprotézy nebyl u žádného pacienta ze souboru zaznamenán periprotetický infekt vzniklý v důsledku infekce močových cest.

DISKUSE

Cordero-Ampuero et al. uvádějí, že 90 % mikrobiologických močových nálezů je asymptomatických a nevhodná léčba asymptomatické bakteriurie může být příčinou indukce antimikrobiální rezistence (4). Dle Sousa et al. je asymptomatická močová bakteriurie běžným nálezem u pacientů před plánovanou TEP kyčelního nebo kolenního kloubu v rámci předoperačního vyšetření. Je pouze nezávislým rizikovým faktorem pro pooperační komplikace a nedoporučují její léčení (24). Duncan udává výskyt předoperační asymptomatické bakteriurie 16,3 % u žen a 5,0 % u mužů (5). V našem souboru odpovídá Duncanovým údajům nález leukocyturie testovacím papírkem (17,6 % u žen a 5,9 % u mužů). U periprotetických infektů pacientů s předcházejícím asymptomatickým pozitivním kultivačním nálezem v moči nebyla prokázána jeho souvislost s patogeny periprotetického infektu (3, 8, 15, 16, 21).

Deset pacientek mělo navzdory negativnímu kultivačnímu nálezu v moči v předoperačním vyšetření symptomatický uroinfekt, u jedné pacientky dokonce kmen *Escherichia coli* produkoval širokospektrou β -laktamázu ESBL. Obecně převažuje názor, že je dostatek důkazů pro vztah mezi symptomatickým uroinfektem a periprotetickou infekcí (23). Na našem pracovišti jsme mimo tuto studii diagnostikovali v několika případech akutní hematogenní infekt kloubní náhrady na základě komplikované močové infekce se vznikem urosepsy při obstrukci močových cest, způsobený kmenem *Escherichia coli*.

Tab. 1. Zjištěné patogeny a jejich počet

| Patogen | Počet |
|------------------------------|-------|
| <i>Escherichia coli</i> | 4 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 3 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 |

Tab. 2. Signifikantní nálezy v jednotlivých skupinách

| | | Signifikantní nález po extrakci | Signifikantní nález po 14 dnech |
|------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Muži | bez profylaxe | 7 | 1 |
| | s profylaxí | 7 | 0 |
| Ženy | bez profylaxe | 20 | 10 |
| | s profylaxí | 9 | 3 |

Tab. 3. Počet patogenů a jejich citlivost ke kotrimoxazolu

| Patogen | Celkový počet izolátů | Počet kmenů citlivých ke kotrimoxazolu |
|---------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 18 | 0/18 |
| <i>Escherichia coli</i> | 10 | 6/10 |
| <i>Proteus</i> sp. | 4 | 1/4 |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 3 | 3/3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 0/3 |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 2 | 2/2 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 1/1 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 | 0/1 |
| <i>Morganella morganii</i> | 1 | 1/1 |

Asymptomatická bakteriurie v předoperačním vyšetření není tedy důvodem pro její antibiotickou léčbu nebo pro oddálení implantace endoprotézy, důležitějším se jeví cílená anamnéza na příznaky močového infektu při příjmu pacienta a na patologii močových cest.

Incidence infekce močových cest jako zdroje nozokomiálních nákaz je udávána mezi 30 až 40 %, přičemž 60 až 90 % z nich souvisí se zavedeným močovým katétre (11). Řada faktorů zvyšuje riziko uroinfektu při zavedeném PMK: věk – zejména nad 65 let, diabetes mellitus, obezita, doba zavedení katétru nad 5 dní, pohlaví – více u žen, technika manipulace s močovým katétre, použití různých materiálů urokatétrů – nicméně optimální materiál nebyl dosud vyvinut (7, 14, 24, 26, 27). Významná část pacientů v endoprotetice má výše uvedené rizikové faktory. Proto je důležité zavádět PMK pouze v indikovaných případech na nezbytně nutnou dobu (22). V případě uroinfektu je samozřejmou součástí léčby vyjmutí infikovaného PMK (9).

V našem souboru byl eliminován rizikový faktor doby zavedení PMK – tato doba nepřesahovala 5 dní. Nalezli jsme statisticky významný rozdíl u žen ve skupinách s podanou a bez podané profylaxe kotrimoxazolem po vyjmutí PMK a na hranici statistické významnosti po 14 dnech. Jednalo se však pouze o vyšší výskyt asymptomatické bakteriurie, která nebyla léčena antibiotiky a v dalším sledovaném období nevedla k periprotetickému infektu. Navíc izolované kmeny asymptomatické bakteriurie byly citlivé na podávaný kotrimoxazol pouze ve 14 ze 43 případů.

ZÁVĚR

Přes deklarovaný negativní kultivační nález v moči při předoperačním vyšetření u pacientů přicházejících k implantaci TEP kyčelního nebo kolenního kloubu jsme bezprostředně před operací zjistili nejen častý výskyt leukocyturie, ale také nezanedbatelný výskyt symptomatického močového infektu, včetně izolace ESBP pozitivní *Escherichia coli*. Vzhledem k rizikosti symptomatického močového infektu pro vznik periprotetické infekce, doporučujeme cílený dotaz na tyto symptomy při přijetí pacienta k hospitalizaci. Výsledky naší studie zároveň nepodporují nutnost antibiotické profylaxe při extrakci krátkodobě zavedených PMK.

Literatura

- Ballay R, Landor I, Růžička F, Melicherčík P, Tomaides J, Jahoda D. Alopplastické materiály z pohledu jejich citlivosti ke kolonizaci bakteriemi. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2016;83:163–168.
- Bouvet C, Lübbeke A, Bandi C, Pagani L, Stern R, Hoffmayer P, Uçkay I. Is there any benefit in pre-operative urinary analysis before elective total joint replacement? Bone Joint J. 2014;96-B:390–394.
- Bouvet C, Lübbeke A., Pagani L., Bandi C., Uçkay I, Hoffmayer P. No need for search of asymptomatic urinary tract colonization before elective hip and knee arthroplasty. Swiss Med Wkly. 2013;143(Suppl 198):49S–50S.
- Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. Clin Orthop Relat Res. 2013;471:3822–3829.
- Duncan RA. Prosthetic joint replacement: should orthopedists check urine because it's there? Clin Inf Dis. 2014;59:48–50.
- Garcia LS. Urine cultures. In: Clinical microbiology procedures handbook, 3rd ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2007, pp 1:3.12.1–3.12.31.
- Godfrey H, Evans A. Management of long-term urethral catheters: minimizing complications. Br J Nurs. 2000;9:74–81.
- Gould VC, Craig AU, Rajender KA, Gretchen K, Pegues DA. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for prevention of catheter associated urinary tract infections. 2009.
- Holá V, Růžička F. Biofilmové infekce močových katétrů. Epidemiol Mikrobiol Immunol. 2008;57:47–52.
- Jahoda D, Sosna A, Nyč O. Infekční komplikace kloubních náhrad. Triton, Praha, 2008.
- Kohoutová J. Uroinfekce spojené se zdravotní péčí – epidemiologie, prevence. Urol praxi. 2014;15:30–31.
- Kolář M, Lochmannová J. Antibiotická léčba nozokomiálních infekcí močového traktu. Urol praxi. 2002;2:52–55.
- Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding L, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a metaanalysis. Int Wound J. 2017;14:529–536.
- Köves B, Hajdú A, Tenke P, Johansen TEB. Řešení infekcí močových cest souvisejících s katetrizací (založené na důkazech). Urol listy 2014;12:9–12.
- Koulouvaris P, Scolco P, Finerty E, Scolco T, Sharrock NE. Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2009;467:1859–1867.
- Levi N. Urinary tract infection and cervical hip fracture. Int J Risk Saf Med. 1998;11:41–44.
- Lošťák J, Gallo J, Zapletalová J. Spokojenost s náhradou kolena: analýza předoperačních a perioperačních parametrů u 826 pacientů. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2016;83:94–101.
- Lusardi G, Lipp A, Shaw C. Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013. Issue 7. Art. No.: CD005428. doi: 10.1002/14651858.CD005428.pub2.
- Miller AG, McKenzie J, Greenky M, Shaw E, Gandhi K, Hozack WJ, Parvizi J. Spinal anesthesia: should everyone receive a urinary catheter?: a randomized, prospective study of patients undergoing total hip arthroplasty. J Bone Jt Surg Am. 2013;95:1498–1503.
- Märdian S, Schaser KD, Scheel F, Gruner J, Schwabe P. [Kvalita života a funkční výsledky léčby periprotetických zlomenin v oblasti kolena po náhradě kloubu]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2015;82:113–118.
- Nazarko L. Should antibiotics be prescribed when urinary catheters are removed?. Br J Community Nurs. 2011;16:374–380.
- Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. Drugs Aging 2005; 22:627–639.
- Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1710–1715.
- Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, Leite P, Vilanova P, Garcia S, Ramos MH, Dias J, Soriano A, Guyot A. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? Clin Infect Dis. 2014;59:41–47.
- Tenke P, Köves B, Johansen TE. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2014;27:102–107.
- Van den Brand IC, Castelein RM. Total joint arthroplasty and incidence of postoperative bacteriuria with an indwelling catheter or intermittent catheterization with one-dose antibiotic prophylaxis: a prospective randomized trial. J Arthroplasty. 2001;16:850–855.
- Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2001;17:299–303.

Korespondující autor:

MUDr. Miloš Dejmeš
Rybova 1903/24
500 09 Hradec Králové
E-mail: milos_dejmek@centrum.cz