



## OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci „Molekulárně epidemiologická analýza izolátů z čeledi *Enterobacteriaceae* a rodu *Pseudomonas* rezistentních ke karbapenemům“, kterou předkládá MUDr. Anna Šrámková.

Předloženou disertační práci jsem s velkým zájmem prostudoval a dávám o ní následující oponentský posudek.

Práce představuje elaborát v rozsahu 143 stran textu, včetně 5 publikací v uznávaných odborných časopisech s impakt faktorem. Považuji za vhodné konkrétně uvést tyto časopisy, které v oblasti lékařské mikrobiologie patří k prestižním periodikům. Jedná se o Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IF 4,307), Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (IF 2,401), Frontiers in Microbiology (IF 4,076) a Journal of Global Antimicrobial Resistance (IF 1,276).

### I. K aktuálnosti zvoleného tématu

Současná medicína je konfrontována s reálnou hrozbou ztráty účinku antibiotik na bakterie a s tím související schopnosti léčit bakteriální infekce. Je vhodné zdůraznit prohlášení Valného shromáždění OSN ze září 2016 - „Lze odhadnout, že pokud se bude bakteriální rezistence zvyšovat stejným tempem jako doposud, budou v roce 2050 neléčitelné infekce vyvolané multirezistentními bakteriemi nejčastější příčinou úmrtí“. Zvyšující se odolnost bakteriálních patogenů k antibakteriálním léčivům, například stoupající výskyt bakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, včetně metalo-beta-laktamáz a serinových karbapenemáz, přináší možnost návratu do nové „bez-antibiotické éry“, v níž nebudou k dispozici adekvátní antibiotika pro léčbu bakteriálních infekcí s etiologickou rolí multirezistentních bakterií. Z uvedeného jednoznačně vyplývá, že předložená disertační práce je velmi aktuální a její výsledky zcela reálně přispívají k řešení



problematiky bakteriální rezistence a zachování účinnosti antibiotik jako důležitých, v řadě případů i život zachraňujících, léků.

## II. Ke zvoleným metodám disertační práce

K řešení zvolených cílů použila autorka nejmodernější metodické postupy, včetně velmi sofistikovaných molekulárně-biologických metodik, přičemž použila zásadně těch postupů, které byly pro vyřešení úkolu nejoptimálnější a nejpřesnější.

Konstatuji, že celková metodologická struktura disertační práce zcela vyhovuje řešení zvoleného problému.

Tabelární a obrazová dokumentace je na místě, přesně a výstižně osvětluje metodické postupy i vlastní výsledky práce.

Výběr citovaných pramenů je bohatý, dobře volený a svědčí o vynikajícím rozhledu autorky ve studované problematice.

## III. K vlastním výsledkům disertační práce

Jsem přesvědčen, že získané výsledky jsou velmi hodnotné a zásadně přispívají k poznání v oblasti rezistence ke karbapenemům u izolátů z čeledi *Enterobacteriaceae* a rodu *Pseudomonas* v podmínkách České republiky. Považuji za nutné zdůraznit, že významný přínos spatřuji i v oblasti prevence šíření těchto nebezpečných multirezistentních bakterií.

Výsledky byly, event. budou (jeden článek je v tisku), prezentovány ve formě pěti publikací ve výše uvedených časopisech s impakt faktorem a tuto skutečnost považuji za vhodné znovu zdůraznit. Náročnost recenzního řízení v těchto odborných periodících jednoznačně potvrzuje vysokou kvalitu a klinickou významnost získaných výsledků.



#### IV. Připomínky oponenta

K předložené disertační práci mám dvě formální připomínky a čtyři dotazy. Připomínky však v žádném případě nesnižují vysokou vědeckou hodnotu předložené práce. Dotazy pak vyplývají ze skutečnosti, že mne tato práce velmi zaujala.

##### A) Připomínky

1. Na straně 22 je uvedeno, že v případě Amblerovy klasifikace enzymy patřící do skupin A – C lze charakterizovat jako serinové, zatímco skupina B zahrnuje metalo-beta-laktamázy. Správnější by bylo vyjádření „enzymy patřící do skupin A, C a D lze charakterizovat jako serinové, zatímco skupina B zahrnuje metalo-beta-laktamázy“.
2. V textu (str. 22) je zmiňována klasifikace Bush-Jacoby–Medieros z roku 1995, která rozčleňuje beta-laktamázy na základě substrátové a inhibiční charakteristiky do 4 skupin (1 – 4). Bylo by vhodné zmínit i novější klasifikaci Bush-Jacoby z roku 2009, kde jsou definovány jen tři skupiny.

##### B) Dotazy

1. Lze definovat výskyt, resp. procento, enterobakterií a kmenů *Pseudomonas aeruginosa* s rezistencí ke karbapenemům, která není podmíněna produkcí karbapenemáz, resp. kmenů, u nichž se jedná o změnu OMP a hyperprodukcii jiných širokospektrých beta-laktamáz, především ESBL a AmpC?
2. Domníváte se, že v případě infekcí vyvolaných bakteriemi s produkcí karbapenemáz je kombinace karbapenemů s kolistinem přínosná? Může typ karbapenemázy ovlivnit klinický účinek této kombinace?
3. Doporučujete v běžné mikrobiologické praxi aplikovat v případě testování citlivosti/rezistence k meropenemu ECOFF? Konkrétně, pokud bude MIC meropenemu u enterobakterie v rozmezí 0,25 – 2 mg/l (tedy interpretačně citlivý



kmen), je vhodné provést např. Carba NP test? A jak tento výsledek klinicky interpretovat?

4. Jaký je Váš názor na současné doporučení EUCAST pro interpretaci citlivosti bakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, pokud MIC je nižší než stanovený „breakpoint“ (například u pacienta se sepsí a pozitivní izolací ESBL-pozitivního kmene *Klebsiella pneumoniae* s MIC cefotaximu 1 mg/l z krve)?

#### V. Závěr

MUDr. Anna Šrámková ve své disertační práci jednoznačně prokázala, že umí vědecky pracovat, tj. definovat závažný problém, racionálně si vymezit cíle studia, teoreticky i metodicky řešenou problematiku zvládnout a určit význam výsledků pro další poznání v teorii i praxi.

Navíc je nutné ocenit, že získané výsledky byly publikovány v prestižních odborných časopisech s impakt faktorem.

Z výše uvedených důvodů navrhuji s plnou odpovědností, aby předložená disertační práce byla připuštěna k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Anně Šrámkové akademický titul Ph.D.

V Olomouci dne 20. srpna 2018

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci