

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Plzni

AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE

**Molekulárně epidemiologická analýza izolátů čeledi
Enterobacteriaceae a rodu *Pseudomonas* rezistentních ke
karbapenemům**

Molecular epidemiological analysis of carbapenem-resistant isolates of
Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp.

Anna Šrámková

Plzeň (2018)

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie na Ústavu mikrobiologie LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Anna Šrámková

Školitel: doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.

Konzultant: Dr. Constantinos C. Papagiannitsis, Ph.D.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie se koná dne:

Místo obhajoby:

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

předseda komise pro obhajobu disertačních prací studijního programu Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie

Ústav epidemiologie FN Plzeň

Seznam zkratek

CPE	Karbapenemáza-positivní <i>Enterobacteriaceae</i>
ESBL	Širokospektré β -laktamázy
EUCAST	Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti
IEF	Isoelektrická fokusace
IS	Inzerční sekvence
MALDI-TOF MS	Matrix-assisted laser desorbtion ionization-time of flight hmotnostní spektrometrie
MDR	Multirezistentní
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
MLST	Multilokusová sekvenční typizace
PBRT	PCR typizace replikonů
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PFGE	Pulzní gelová elektroforéza
ST	Sekvenční typ

Abstrakt

Rozvoj a šíření antibiotické rezistence představuje jeden z nejzávažnějších medicínských problémů současnosti. Pokračující vzestup incidence karbapenem-rezistentních gramnegativních izolátů, které často postihují vážně stonající pacienty, je reálným důvodem k obavám. Celosvětová diseminace karbapenemáz je významně spojena s přenosem genů rezistence prostřednictvím mobilních genetických elementů a klonálním šíření epidemiologicky úspěšných kmenů.

Zaměřením této disertační práce je molekulárně epidemiologická analýza gramnegativních karbapenemáza-pozitivních kmenů zachycených v nemocnicích na území České republiky.

Od roku 2015 byl v České republice zaznamenán signifikantní nárůst incidence karbapenemáza-pozitivních *Enterobacteriaceae* (CPE), převážně způsobený rozšířením enzymů OXA-48 a NDM. Podařilo se nám zmapovat první velké epidemické epizody a sporadické izoláty detekované v ČR. Výsledky studie zaměřená na enzymy OXA-48-like prokázaly, že plasmidy nesoucí gen *bla*_{OXA-48}, které byly identifikovány jako deriváty archetypálního IncL plazmidu původně detekovaného v Turecku, hrají hlavní roli v šíření enzymu OXA-48 v českých nemocnicích. Toto zjištění je ve shodě s výsledky publikací z ostatních zemí světa. Studie zabývající se NDM-pozitivními izoláty prokázala, že IncX3 enzymy představují hlavní faktor přispívající k šíření NDM-like enzymů v České republice. Zvyšující se počet NDM-pozitivních izolátů v ČR odpovídá celosvětově úspěšné diseminaci genů *bla*_{NDM}. *In vivo* horizontální genový přenos byl prokázán v případě 4 pacientů infikovaných nebo kolonizovaných izoláty s produkcí enzymu OXA-48 a u 3 pacientů nesoucích NDM-pozitivní izoláty. Pomocí výsledků celogenomové sekvenace bylo identifikováno několik nových variant mobilních genetických elementů nesoucích geny *bla*_{OXA-48} a *bla*_{NDM}.

Izoláty exprimující karbapenemázy GES-5 a IMI-2 jsou dosud detekovány v klinických vzorcích sporadicky. Nicméně, jejich lokalizace na mobilních genetických elementech by měl být výstražným signálem možné hrozící diseminace. Byly popsány první detekované izoláty *Enterobacter asburiae* produkujícího enzym IMI-2 a *Enterobacter cloacae* exprimujícího enzym GES-5, které byly identifikovány v roce 2016 v českých nemocničních zařízeních. Oba izoláty byly získány od pacientů bez předchozí cestovatelské anamnézy. Vzhledem k nejasnému zdroji původu, lze uvažovat o možném dosud neidentifikovaném zdroji těchto izolátů, který může hrát významnou roli v jejich nerozpoznaném šíření.

Karbapenemáza-pozitivní izoláty *Pseudomonas aeruginosa* jsou v posledních letech frekventně detekovány z klinických vzorků českých nemocnic. Byla zrealizována první národní surveillace, zahrnující podrobnou molekulárně genetickou typizaci, izolátů *P. aeruginosa* s produkcí karbapenemáz, které byly detekovány v roce 2015 napříč nemocnicemi v ČR. Naprostá většina izolátů disponovala genem *bla*_{IMP-7} a majoritní část patřila k sekvenčnímu typu ST357. Fylogenetická analýza prokázala blízkou příbuznost IMP-7 pozitivních izolátů detekovaných v různých geografických částech České republiky. Tato studie poukazuje na obrovský význam klonálního šíření epidemiologicky úspěšných kmenů *P. aeruginosa* v České republice.

Terapeutické možnosti infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi se současnou produkcí karbapenemáz, jsou velmi omezené. Stále častěji jsou detekovány izoláty rezistentní téměř ke všem dostupným antibiotikům, což významně komplikuje léčbu. Je nutná komplexní intervence této problematiky. Striktní dodržování epidemiologických opatření a aktivní přístup jednotlivých států, stejně tak jako nadnárodních organizací, se jeví jako klíčové. Epidemiologická surveillance a molekulárně genetická analýza izolátů v postižených státech může signifikantně přispět k hlubšímu porozumění rychlého šíření karbapenemáz, poukázat na možné zdroje diseminace a důsledně zmapovat evoluci karbapenemáza-pozitivních izolátů, která může hrát významnou roli v šíření genů karbapenemáz.

Výsledky předkládané disertační práce jsou shrnuty v 5 publikacích, které byly publikovány v impaktovaných časopisech, jedna z uvedených prací je prvoautorská.

Abstract

Currently, the development of bacterial resistance is one of the major healthcare problems. Especially, the significant continuous increase of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, which most often affected seriously ill hospitalized patients, is a cause for great concern. Worldwide dissemination of carbapenemase-encoding genes is largely associated with mobile genetic elements and the clonal spread of high-risk clones.

The dissertation thesis is focusing on a molecular-epidemiological mapping of carbapenemase-positive Gram-negative isolates detected in hospital settings throughout the Czech Republic.

Since 2015, a significant increase of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) was detected in our country, mainly attributed to the dissemination of OXA-48 and NDM enzymes. Studies focusing on the first big outbreaks as well as sporadic cases of OXA-48 and NDM carbapenemases were performed. Results showed that *bla*_{OXA-48}-carrying plasmids, which are derivatives of the archetypal IncL plasmid pOXA-48 originally described in Turkey, play a major role in the dissemination of OXA-48 enzymes in Czech hospitals. This finding is in agreement with the data from previous studies reported worldwide. The study of NDM-positive isolates revealed that IncX₃ plasmids are the main factor contributing to the spread of NDM-like enzymes in the Czech Republic. The increasing incidence of NDM-positive isolates in Czechia is in concordance with the extremely successful spread of *bla*_{NDM} genes detected worldwide. *In vivo* horizontal gene transfer of genes encoding for carbapenemases was observed in 4 and 3 patients infected or colonized by OXA-48 or NDM producers, respectively. Moreover, several novel derivatives of mobile genetic elements were identified during both studies.

The GES-5 and IMI-2 carbapenemases are sporadically reported from clinical settings. However, the association with mobile genetic elements should be a warning sign highlighting possible rapid dissemination. The first cases of IMI-2-producing *Enterobacter asburiae* and GES-5-producing *Enterobacter cloacae* identified in the Czech Republic in 2016 were described. Both isolates were obtained from patients without previous traveling abroad, lacking the obvious source of origin which indicates possible silent dissemination via unrecognized ways.

Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates have been frequently reported from Czech hospitals. First nationwide surveillance of carbapenemase-positive *P. aeruginosa* isolates detected during 2015 throughout the hospitals in the Czech Republic was performed, including deep molecular genetic typing. The vast majority of the isolates harbored *bla*_{IMP-7} genes, and sequence type ST357 was the most prevalent. The phylogenetical analysis indicates that IMP-7-producing ST357 *P. aeruginosa* isolates, recovered from different hospitals throughout the Czech Republic, were closely related. The study highlighted the importance of dissemination of high-risk clones in the Czech Republic.

Very few antibiotic options are left for patients infected with multidrug-resistant Gram-negative bacilli when resistance to carbapenems is concurrently expressed. Not

rarely, bacterial isolates resistant to almost all available antibiotics are detected, which complicate therapy and significantly limit treatment options. There is an urgent need for comprehensive intervention. Strict adherence to epidemiological precautions and an active approach of individual states, as well as international organizations, is essential. Epidemiological surveillance and molecular genetic typing at a national level can significantly contribute on the deep understanding of the rapid spread of carbapenemases, point out to possible ways of dissemination, and thoroughly map the evolution of carbapenemase-producing isolates frequently contributing to their ongoing successful dissemination.

The results of this dissertation thesis are summarized in five manuscripts, which have been published in journals with impact factor. One of these studies is the first-author publication.

Obsah

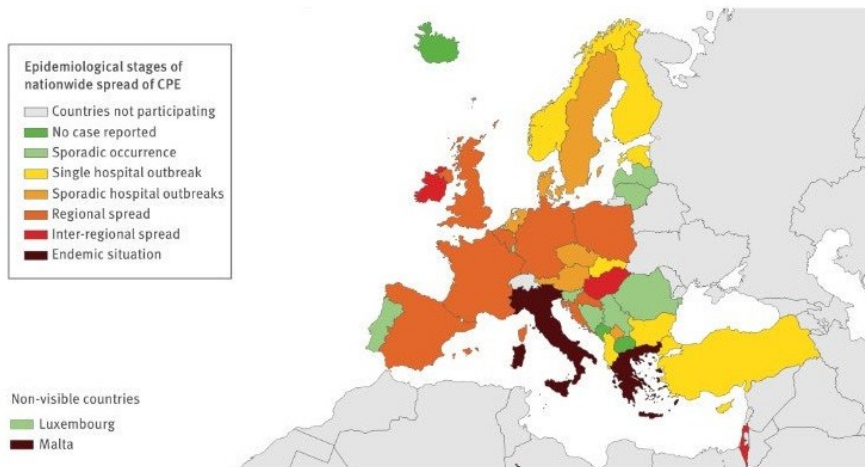
1	Úvod	10
2	Hypotéza a cíl práce.....	13
2.1	Hypotéza.....	13
2.2	Cíl práce.....	13
3	Metodika.....	14
4	Seznam publikací předkládaných v disertační práci	15
5	Shrnutí, výsledky a závěry jednotlivých publikací	16
5.1	Molekulárně genetická analýza OXA-48-pozitivních izolátů z čeledi <i>Enterobacteriaceae</i> detekovaných v České republice a průkaz horizontálního přenosu pOXA-48-like plazmidů.....	16
5.2	První záchyt klinického izolátu <i>Enterobacter cloacae</i> ST252 s produkcí karbapenemázy GES-5 v České republice.....	17
5.3	Charakterizace plazmidů nesoucích karbapenemázy typu NDM, které byly detekovány z izolátů čeledi <i>Enterobacteriaceae</i> získaných v nemocnicích na území České republiky	18
5.4	Molekulárně genetická analýza karbapenemáza-pozitivních izolátů <i>Pseudomonas aeruginosa</i> detekovaných v České republice a průkaz klonálního šíření extrémně rezistentního kmene ST357 exprimujícího metallo- β -laktamázu IMP-7.....	20
5.5	První popsáný případ <i>Enterobacter asburiae</i> s produkcí karbapenemázy IMI-2 v České republice	21
6	Závěr.....	23
7	Životopis	29
8	Seznam veškerých publikací	31

1 Úvod

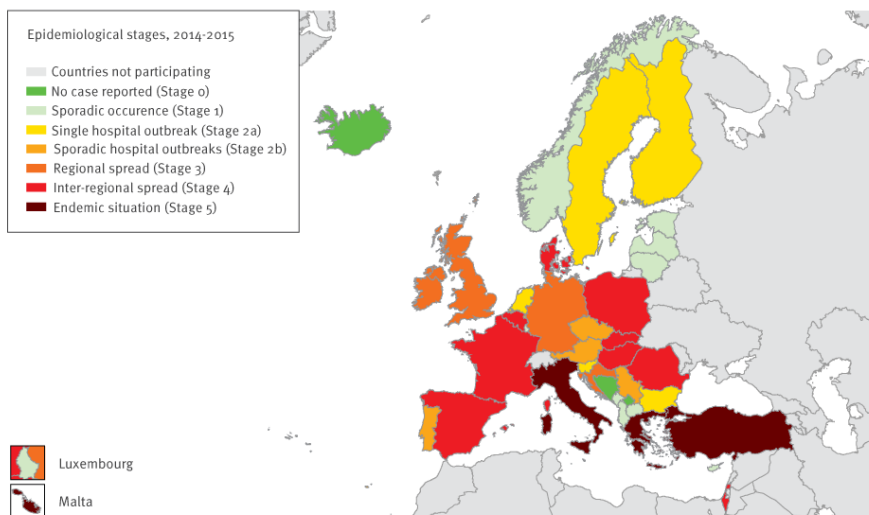
V současné době jsme svědky alarmujícího vzestupu rezistence gramnegativních bakterií ke karbapenemům, patřících mezi tzv. rezervní antibiotika. Jedním z epidemiologicky nejzávažnějších mechanismů vzniku této rezistence je produkce enzymů schopných degradace molekuly karbapenemu – karbapenemáz. Na celosvětově se zvyšující incidenci těchto enzymů se významně podílí především karbapenemázy typu KPC, metallo- β -laktamázy (MBL) typu NDM, IMP a VIM a enzymy typu OXA-48. Možnosti léčby infekcí způsobených kmeny s produkcí karbapenemáz jsou často kriticky omezené. Důvodem je schopnost hydrolýzy většiny β -laktamových antibiotik a zároveň častá koexprese dalších mechanismů rezistence, činící tyto kmeny rezistentní k majoritní většině dostupných antibiotik.¹

Řada epidemiologických studií v Evropě i ve Spojených státech amerických upozorňuje na význam nosokomiálních infekcí způsobených multirezistentními (MDR) gramnegativními patogeny, které často postihují kriticky nemocné pacienty.² Včasné zahájení adekvátní antibiotické léčby hraje klíčovou roli v terapii sepse/septického šoku.³ Výsledky mnoha studií prokázaly, že mortalita nemocných se sepsí léčených neadekvátním antibiotikem je dvakrát až pětkrát vyšší ve srovnání s léčbou adekvátní.⁴ Riziko zahájení terapie nevhodným antibiotikem je mnohonásobně vyšší právě u multirezistentních kmenů. Mortalita pacientů infikovaných kmeny s produkcí karbapenemáz dosahuje dle publikovaných studií 48-71 %.^{5,6} Karbapenemáza-pozitivní kmeny jsou nejčastěji asociovány s nosokomiálním prostředím, ale narůstá počet těchto kmenů detekovaných v komunitě.^{7,8}

Dle výsledků studie zaměřené na výskyt karbapenemáza-pozitivních Enterobakterií (CPE) v Evropských zemích (European survey on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, EuSCAPE), se v roce 2015 potýkalo 13 z celkem 38 zúčastněných států s endemickou situací nebo interregionálním šířením, ve srovnání s 6 státy v roce 2013 (Obrázek 1 a 2).⁹



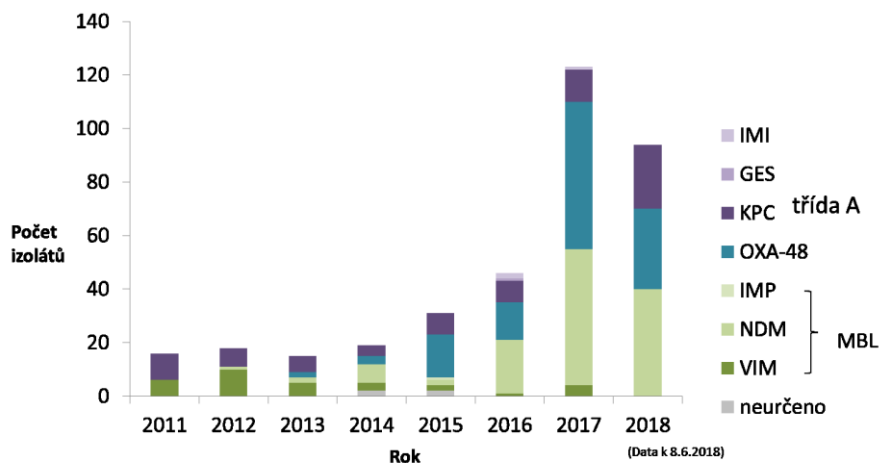
Obrázek 1. Výskyt CPE ve 38 evropských zemích, březen 2013 [1]



Obrázek 2. Výskyt CPE ve 38 evropských zemích, květen 2015 [2]

V České republice byl výskyt karbapenemáza-pozitivních kmenů do roku 2011 vzácný, čítající pouze několik málo detekovaných izolátů.¹⁰⁻¹² V roce 2011 byl zaznamenán značný nárůst počtu těchto kmenů, způsobený převážně šířením enzymů typu KPC a MBL. Jako reakce na tuto skutečnost byl vydán metodický postup ke kontrole výskytu Enterobakterií produkujících karbapenemázy, zaměřující se na aktivní screening karbapenem-rezistentních kmenů.¹³ Do konce roku 2014 byl stav počtu karbapene-

máza-pozitivních *Enterobacteriaceae* stacionární.¹⁴ V roce 2015 došlo k významnému nárůstu incidence izolátů s produkcí karbapenemáz, převážně kvůli šíření enzymů typu OXA-48. V roce 2016 byl v českých nemocnicích zaznamenán alarmující vzestup počtu enzymů typu NDM. Pokračující a strmě stoupající tendence šíření karbapenemáza-pozitivních kmenů je nadále patrná i v roce 2017 a 2018, s majoritním zastoupením enzymů typu OXA-48, NDM a KPC. (Obrázek 3). Vedle CPE izolátů bylo v roce 2016 detekováno v České republice 275 MBL-pozitivních klinických izolátů *Pseudomonas aeruginosa*. V roce 2017 pak 167 izolátů *Pseudomonas aeruginosa* s prokázanou produkcí metallo- β -laktamáz, predominantně typu IMP.



Obrázek 3. CPE detekované v České republice od roku 2011 do června 2018 [3]

Celosvětová systematická surveillance a molekulárně genetická analýza izolátů rezistentních ke karbapenemům je zásadní pro monitoraci a pochopení mechanismů šíření karbapenemáza-pozitivních kmenů. Studie předkládané v této disertační práci jsou zaměřeny na molekulárně epidemiologickou charakterizaci klinických izolátů čeledi *Enterobacteriaceae* a rodu *Pseudomonas* s prokázanou produkcí karbapenemáz, které byly detekovány v nemocnicích na území České republiky. Speciální pozornost je zaměřena na typy karbapenemáz s nejvyšší zaznamenanou incidencí a zároveň recentně dokumentovaným rapidním šířením (OXA-48, NDM, IMP), které majoritním dílem přispěly k alarmujícímu nárůstu počtu kmenů s produkcí karbapenemáz v ČR. Zároveň jsou uvedeny studie karbapenemáz se sporadickým klinickým výskytem (GES, IMI), které byly nově zaznamenány v českých nemocnicích.

2 Hypotéza a cíl práce

2.1 Hypotéza

- Antibiotická rezistence gramnegativních bakterií představuje jeden z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti. Karbapenemy, sloužící jako rezervní antibiotika, disponují širokospektrou antimikrobiální aktivitou zahrnující řadu multirezistentních gramnegativních bakterií. Celosvětové šíření karbapenemáz (enzymů hydrolyzujících karbapenemová antibiotika), významně limituje jejich použití. Terapeutické možnosti infekcí způsobených kmeny s produkcí karbapenemáz jsou významně omezeny.
- Řádná a důsledná surveillance karbapenem-rezistentních izolátů může napomoci k odhalení potenciálních rizikových faktorů spojených s šířením karbapenemáz a zároveň přispět ke zlepšení stávající epidemiologické situace.
- Jedním z nejzávažnějších mechanismů šíření rezistence ke karbapenemům je horizontální přenos genů kódujících karbapenemázy prostřednictvím mobilních genetických elementů. Detailní analýza molekulárně genetických aspektů asociovaných s geny karbapenemáz může přispět k lepšímu porozumění jejich úspěšného šíření a zároveň objasnit mechanismy bakteriální evoluce.

2.2 Cíl práce

- Systematicky vedená diagnostika, molekulárně genetická analýza a surveillance karbapenem-rezistentních izolátů čeledi *Enterobacteriaceae* a rodu *Pseudomonas*, které byly detekovány na území České republiky, se zaměřením na izoláty pocházející z klinických vzorků.
- Molekulárně genetická analýza, zahrnující celogenomovou sekvenaci, karbapenemáza-pozitivních izolátů, se zaměřením na nejčastěji se vyskytující typy karbapenemáz, mapování nemocničních epidemických epizod a prvních detekovaných případů sporadicky se vyskytujících karbapenemáz v České republice.
- Identifikace a popis nových genetických aspektů asociovaných s geny kódujícími karbapenemázy.
- Srovnání získaných informací s molekulárně genetickými daty z ostatních zemí, odhalení možných epidemiologických souvislostí spojených s šířením karbapenemáz.

3 Metodika

Veškeré izoláty, které byly předmětem výzkumu studií předkládaných v této disertační práci, byly získány buďto ve spolupráci s Národní referenční laboratoří pro antibiotika, nebo přímo izolovány z klinických vzorků pocházejících z Fakultní nemocnice Plzeň. Dle charakteru konkrétní studie byly následně selektovány vybrané soubory, nebo jednotlivé konkrétní izoláty, které byly podrobeny detailní molekulárně genetické analýze.

Všechny izoláty byly typizovány pomocí fenotypických a genetických metod. Konkrétní mikroorganismy byly identifikovány pomocí matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight hmotnostní spektrometrie (MALDI-TOF MS). Testování citlivosti bakterií na vybraná antibiotika byla provedena mikrodiluční metodou se stanovením minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a interpretována dle doporučení Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).^{15,16} Produkce karbapenemáz byla ověřena prostřednictvím přímé detekce hydrolýzy karbapenemů pomocí MALDI-TOF MS.^{17,18} Izoláty u kterých byla potvrzena přítomnost karbapenemáz, byly dále podrobeny fenotypovým inhibičním testům s kyselinou ethylendiamintetraoctovou (EDTA), kyselinou fenyloboritou (PBA) a diskem s temocilinem.^{19,20} Následovala detekce genů kódujících karbapenemázy prostřednictvím polymerázové řetězové reakce (PCR). U vybraných izolátů *Pseudomonas* sp. byla provedena analýza integronů a detekce genů asociovaných se zvýšenou virulencí. Veškeré PCR produkty byly následně sekvenovány Sangerovou metodou. Izoláty byly dále podrobeny multilokusové sekvenční analýze (MLST).²¹⁻²³ Přítomnost dalších β -laktamáz byla ověřena metodou isoelektrické fokusace (IEF). Geny kódující karbapenemázy byly přeneseny do recipientního kmen prostřednictvím konjugace nebo transformace.^{24,25} Analýza plazmidů byla provedena pomocí pulzní gelové elektroforézy (PFGE) s použitím S1 nukleázy, následované Southern blottingem a hybridizací se sondami značenými dogoxigeninem.²⁶ Inkompatibilita plazmidů byla charakterizována prostřednictvím metody PCR replikonové typizace (PBRT).²⁷ Plazmidová DNA transkonjugantů a transformantů byla získána pomocí extrakce za použití Qiagen Large-Construct Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Chromozomální DNA byla extrahována pomocí DNA-Sorb-B kit (Sacace Biotechnologies S.r.l., Como, Italy). Vybrané plazmidy a chromozomální DNA byly následně sekvenovány systémem Illumina MiSeq. Vybraná data získaná celogenomovou sekvenací byla použita k fylogenetické analýze izolátů.

4 Seznam publikací předkládaných v disertační práci

Disertační práce zahrnuje vybrané studie zabývající se molekulárně genetickou analýzou izolátů z čeledi *Enterobacteriaceae* a rodu *Pseudomonas* rezistentních ke karbapenemům, které byly detekovány na území České republiky.*

1. **Skálová A**, Chudějová K, Rotová V, Medvecký M, Študentová V, Chudáčková E, Lavička P, Bergerová T, Jakubů V, Žemličková H, Papagiannitsis CC, Hrabák J. Molecular characterization of OXA-48-like-producing *Enterobacteriaceae* in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Feb 1;61(2):e01889-16.
2. Chudějová K, Rotová V, **Skálová A**, Medvecký M, Adámková V, Papagiannitsis CC, Hrabák J. Emergence of sequence type 252 *Enterobacter cloacae* producing GES-5 carbapenemase in a Czech hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2018 Feb 1;90(2):148-50.
3. Pašková V, Medvecký M, **Skálová A**, Chudějová K, Bitar I, Jakubů V, Bergerová T, Žemličková H, Papagiannitsis CC, Hrabák J. Characterization of NDM-encoding plasmids from *Enterobacteriaceae* recovered from Czech hospitals, *Frontiers in Microbiology*. 2018; Article in press.
4. Papagiannitsis CC, Medvecký M, Chudějová K, **Skálová A**, Rotová V, Španělová P, Jakubů V, Žemličková H, Hrabák J. Molecular Characterization of Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech origin and evidence for clonal spread of extensively resistant sequence type 357 expressing IMP-7 metallo- β -Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Dec 1;61(12):e01811-17.
5. Rotová V, Papagiannitsis CC, Chudějová K, Medvecký M, **Skálová A**, Adámková V, Hrabák J. First description of the emergence of *Enterobacter asburiae* producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017 Oct 10;11:98.

* práce byly publikovány pod rodným příjmením

5 Shrnutí, výsledky a závěry jednotlivých publikací

5.1 Molekulárně genetická analýza OXA-48-pozitivních izolátů z čeledi *Enterobacteriaceae* detekovaných v České republice a průkaz horizontálního přenosu pOXA-48-like plazmidů

(Molecular characterization of OXA-48-like-producing *Enterobacteriaceae* in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids)

Autorský kolektiv: Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Medvecký M., Študentová V., Chudáčková E., Lavička P., Bergerová T., Jakubů V., Žemličková H., Papagiannitsis C.C., Hrabák J.

Publikováno: Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017 Feb 1;61(2):e01889-16, IF = 4.307

V posledních letech dochází k alarmujícímu celosvětovému šíření enzymů typu OXA-48. Signifikantní a pokračující nárůst incidence karbapenemáz v České republice, pozorovaný od roku 2015, je významně spojen s diseminací enzymů OXA-48. Předmětem této studie je kompletní molekulárně genetická analýza všech izolátů exprimujících geny *bla*_{OXA-48-like}, které byly detekovány na území České republiky do konce roku 2015.

Celkově bylo analyzováno 26 izolátů s produkcí karbapenemáz typu OXA-48, pocházejících od 20 pacientů hospitalizovaných v celkově 7 českých nemocnicích. U čtyř pacientů byla nalezena infekce nebo kolonizace způsobená dvěma a více různými bakteriálními druhy nebo kmeny s produkcí enzymů OXA-48-like. U pěti pacientů byla zjištěna recentní pozitivní cestovatelská anamnéza, což upozorňuje na nutnost screeningu pacientů repatriovaných z cizích zemí. U třech OXA-48-like pozitivních izolátů, postrádající jasně prokazatelné epidemiologické souvislosti o možném zdroji původu, nelze vyloučit komunitní zdroj infekce/kolonizace. Tento fakt podtrhuje závažnost situace spojenou s potenciálním tichým šířením v komunitním prostředí, které může mít za následek devastující šíření antibiotické rezistence.

Analýza sekvenčních typů (ST) izolátů zahrnutých ve studii prokázala, že velká část z nich byla již v minulosti asociována s šířením enzymů typu OXA-48 v různých částech světa.²⁸⁻³² U většiny izolátů nesoucích geny *bla*_{OXA-48-like} byly zároveň exprimovány další typy β -laktamáz, vedoucích k multirezistentnímu (MDR) fenotypu daných izolátů, s potenciálním vlivem na výrazné omezení terapeutických možností.

V daném souboru izolátů byly detekovány 3 typy OXA-48-like enzymů: OXA-48, OXA-181 a OXA-232. Dvacet čtyři izolátů expimovalo gen *bla*_{OXA-48}, jeden izolát *bla*_{OXA-181} a jeden zbývající izolát *bla*_{OXA-232} se současnou koexpresí genu kódujícího metallo- β -laktamázu NDM-1. U většiny izolátů byly geny *bla*_{OXA-48-like} lokalizovány na plazmidech, ve dvou případech bylo prokázáno chromozomální umístění.

Majoritní většina plazmidů nesoucích gen *bla*_{OXA-48} byla identifikována jako varianta archetypálního IncL *bla*_{OXA-48}-nesoucího plazmidu, původně detekovaného v Turecku v roce 2001 a následně rozšířeného celosvětově.³³ Devatenáct z 22

*bla*_{OXA-48}-nesoucích plazmidů vykazovalo vysoce shodné molekulárně genetické aspekty s dříve charakterizovaným pE71T plazmidem pocházejícím z Irska, lišícím se od pOXA-48 insercí 2 kopií inserčních sekvencí IS_{IR}.³⁴ Dále byly popsány 2 nové varianty plazmidu pE71T.

U izolátu s expresí enzymu OXA-181 byl gen *bla*_{OXA-181} lokalizován na IncX3 plazmidu, který byl dosud identifikován pouze v Číně.³⁵ Enzym OXA-232 byl lokalizován na plazmidu typu ColE2, původně popsaném u pacienta repatriovaného z Indie do Francie v roce 2011.³⁶

U čtyř pacientů byla zjištěna přítomnost 2 nebo 3 odlišných OXA-48-positivních izolátů, indikující *in vivo* horizontální přenos genů rezistence. Tuto hypotézu dále potvrzují data získaná celogenomovou sekvenací, která prokázala přítomnost zcela shodných *bla*_{OXA-48}-nesoucích plazmidů.

Výsledky získané molekulárně genetickou analýzou izolátů s produkcí enzymů typu OXA-48 potvrzují, že plazmidy typu pOXA-48 hrají hlavní roli v šíření genů *bla*_{OXA-48} v českých nemocnicích. Tyto výsledky jsou ve shodě s nálezy publikací z dalších částí světa.^{33,34,37}

5.2 První záchyt klinického izolátu *Enterobacter cloacae* ST252 s produkcí karbapenemázy GES-5 v České republice

(Emergence of sequence type 252 *Enterobacter cloacae* producing GES-5 carbapenemase in a Czech hospital)

Autorský kolektiv: Chudějová K., Rotová V., **Skálová A.**, Medvecký M., Adámková V., Papagiannitsis C.C., Hrabák J.

Publikováno: Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2018 Feb 1;90(2):148-50, IF = 2.401

Enzymy typu GES, které byly doposud detekovány převážně sporadicky, jsou v současné době se zvýšenou frekvencí nalézány v různých geografických oblastech. Především u varianty GES-5 byla zaznamenána rostoucí incidence v řadě evropských zemí.^{38,39}

Byla provedena molekulárně genetická analýza prvního GES-5 pozitivního izolátu *Enterobacter cloacae*, zachyceného v České republice v roce 2016. Izolát *E. cloacae* ST252 byl získán z klinického materiálu od pacienta s anamnézou opakovaných předchozích hospitalizací, nicméně bez recentní cestovatelské anamnézy. Sekvenční typ ST252 byl v minulosti popsán v souvislosti se šířením KPC-positivních izolátů *E. cloacae* v nozokomiálním prostředí ve Spojených státech amerických.⁴⁰

Gen *bla*_{GES-5} byl identifikován jako první genová kazeta nově charakterizovaného integronu první třídy, In1406, lokalizovaného na plazmidu o velikosti přibližně 7kb. Současně byla identifikována a popsána nová alela genové kazety *aadA15*, podílející se na rezistenci k aminoglykosidům. In1406 byl inzertován v oblasti sekvence (3687kb)

sdílející shodné genetické aspekty s několika dříve popsanými plazmidy typu ColE, asociovanými s šířením enzymů typu OXA-48.^{41,42}

Nález enzymů typu GES lokalizovaných na plazmidech typu ColE je poměrně znepokojující vzhledem k reálné možnosti jejich úspěšného a rychlého šíření, jehož jsme byli svědky v případě enzymů typu OXA-48. Dalším důležitým faktem je výskyt GES-5-pozitivního izolátu bez jasně prokázaného epidemiologického zdroje. Tato skutečnost by mohla, vzhledem k opakovaným předchozím hospitalizacím pacienta, poukazovat na možné skryté šíření těchto enzymů v českých nemocničních zařízeních.

5.3 Charakterizace plazmidů nesoucích karbapenemázy typu NDM, které byly detekovány z izolátů čeledi *Enterobacteriaceae* získaných v nemocnicích na území České republiky

(Characterization of NDM-encoding plasmids from *Enterobacteriaceae* recovered from Czech hospitals)

Autorský kolektiv: Pašková V., Medvecký M., Skálová A., Chudějová K., Bitar I., Jakubů V., Bergerová T., Žemličková H., Papagiannitsis C.C., Hrabák J.

Publikováno: *Frontiers in Microbiology*. 2018; Article in press, IF = 4.076

Od roku 2016 byl v České republice zaznamenán kritický nárůst incidence karbapenemáz typu NDM, který se z velké míry podílí na celkovém alarmujícím vzestupu počtu karbapenemáza-pozitivních kmenů na našem území, pozorovaném od roku 2015.

Bylo analyzováno 18 izolátů s produkcí karbapenemáz typu NDM, které byly získány z klinických vzorků od 15 pacientů hospitalizovaných v celkem 5 českých nemocnicích v průběhu roku 2016. Pro srovnávací epidemiologické účely byl dále do studie zařazen NDM-4-pozitivní izolát, detekovaný v roce 2012 u pacientky repatriované ze Sri Lanky. U většiny zařazených izolátů byla identifikována koexprese širokospektrých β -laktamáz (ESBL).

Do studie byly zařazeny izoláty pocházející z epidemické epizody detekované v nemocnici B₁ a zahrnujícího celkem 10 pacientů, další klinické vzorky pocházely od 2 pacientů hospitalizovaných v nemocnici B₂, ve zbylých případech se jednalo o sporadické izoláty detekované v různých nemocnicích napříč Českou republikou.

Dvanáct izolátů, všechny pocházející z epidemie v nemocnici B₁, bylo identifikováno jako producenti enzymu NDM-4. V majoritní většině případů se jednalo o izoláty komplexu *Enterobacter cloacae* ST182. Izolát, detekovaný v roce 2012 ve stejné nemocnici, byl taktéž identifikován jako NDM-4-pozitivní *E. cloacae* ST182. Zároveň plazmidy nesoucí gen *bla*_{NDM-4} byly u všech těchto izolátů shodně identifikovány jako plazmidy typu IncX₃. Izoláty komplexu *E. cloacae* ST182 produkující enzym NDM-1 byly již v minulosti spojovány s šířením těchto karbapenemáz v Mexiku.⁴³

U třech izolátů, pocházejících z nemocnice B2, byla zřejmena produkce enzymu NDM-5. Geny *bla*_{NDM-5} byly lokalizovány na plazmidech typu IncX3. Dva izoláty byly identifikovány jako *E. coli* ST167. Tento sekvenční typ byl v minulosti opakovaně popisován v souvislosti s šířením NDM-5-pozitivních izolátů v Číně.^{44,45} Zbývající izolát *Klebsiella oxytoca*, klasifikován jako ST2, náleží k mezinárodně se rozšiřujícímu klonálnímu komplexu.⁴⁶

Tři zbývající sporadické izoláty (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *R. ornithinolytica*) exprimovaly gen *bla*_{NDM-1}, lokalizovaný na třech typech plzmidů odlišné velikosti (~55kb, 150kb a 300kb). Gen *bla*_{NDM-1} identifikovaný u *R. ornithinolytica* byl nalezen na plazmidu typu IncX3 o velikosti přibližně 55kb. Jako součást plazmidu byla detekována sekvence kódující enzym SHV-12, vykazující podobnost s úsekem nesoucím gen *bla*_{SHV-12} u dříve popsaného izolátu *K. pneumoniae* detekovaného v Číně (GeneBank přístupový kód KU314941). *bla*_{NDM-1}-nesoucí plazmid o velikosti ~300kb, detekovaný u izolátu *E. coli*, byl popsán jako multi-replikon A/C₂+R, skládající se ze sekvencí odlišného původu. Plazmid o velikosti přibližně 150kb získaný z izolátu *K. pneumoniae*, který nebyl typizovatelný pomocí PBRT schématu, byl dourčen jako IncFIB(K) typ plazmidu, obsahující úsek získané sekvence.⁴⁷ Tento plazmid vykazoval shodné genetické aspekty s plazmidem p1605752FIB získaným z pan-rezistentního izolátu *K. pneumoniae* z USA (GenBank přístupový kód CP022125). Současně byly nalezeny shodné znaky segmentu kódujícího enzymu NDM-1 s dříve charakterizovaným NDM-1-pozitivním izolátem detekovaným v ČR.⁴⁸

Všechny plazmidy typu IncX3 vykazovaly vysokou podobnost jak navzájem, tak s ostatními IncX3 NDM-pozitivními plazmidy detekovanými v různých geografických oblastech světa.^{45,49} Dva z plzmidů nesoucích gen *bla*_{NDM-5} byly téměř identické s dříve charakterizovaným plazmidem z čínského izolátu *E. coli* ST167.⁴⁵ Veškeré IncX3 plazmidy nesoucí gen *bla*_{NDM-4} se odlišovaly oproti ostatním NDM-pozitivním plazmidům inzercí Tn3-like transposonu. Zároveň byla prokázána shodnost plazmidu pocházejícího z izolátu *E. cloacae* získaném v roce 2012 s NDM-4-pozitivními plazmidy, které pocházely z epidemické epizody v nemocnici B1. Avšak komparativní genomická analýza odhalila přítomnost 4 inzercí v genomu izolátu z roku 2012, které nebyly nalezeny u izolátů z roku 2016.

U třech pacientů byly nalezeny 2 různé izoláty s produkcí enzymu typu NDM, poukazující na možný horizontální genový přenos. Tuto hypotézu dále potvrzují data získaná z celogenomové sekvenace.

Studie prokázala zásadní roli IncX3 plzmidů v šíření enzymů typu NDM v České republice. Zvyšující se incidence NDM-pozitivních izolátů v ČR je v souladu s daty publikovanými z ostatních světových zemí. Tato skutečnost si zaslouží zvýšenou pozornost, vzhledem k extrémně úspěšnému šíření genů *bla*_{NDM} cestou horizontálního genového přenosu.

5.4 Molekulárně genetická analýza karbapenemáza-pozitivních izolátů *Pseudomonas aeruginosa* detekovaných v České republice a průkaz klonálního šíření extrémně rezistentního kmene ST357 exprimujícího metallo- β -laktamázu IMP-7

(Molecular characterization of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech origin and evidence for clonal spread of extensively resistant sequence type 357 expressing IMP-7 metallo- β -lactamase)

Autorský kolektiv: Papagiannitsis C.C., Medvecký M., Chudějová K., Skálová A., Rotová V., Španělová P., Jakubů V., Žemličková H., Hrabák J.

Publikováno: Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017 Dec 1;61(12):e01811-17, IF = 4.307

Karbapenemáza pozitivní izoláty *Pseudomonas aeruginosa* jsou v současné době frekventně detekovány v českých nemocničních zařízeních. Předmětem studie bylo provedení první národní surveillace, zahrnující podrobnou molekulárně genetickou analýzu, karbapenemáza-pozitivních izolátů *Pseudomonas aeruginosa* identifikovaných během roku 2015 napříč nemocnicemi v České republice. Ve studii bylo zahrnuto 136 karbapenemáza-pozitivních izolátů z 22 českých nemocnic. Pro srovnávací účely bylo dále zařazeno 58 karbapenem rezistentních izolátů bez prokázané karbapenemázové aktivity a 93 izolátů se zachovalou citlivostí k meropenemu.

Celkem bylo v roce 2015 detekováno 132 izolátů *Pseudomonas aeruginosa* s prokázanou produkcí metallo- β -laktamázu (MBL). Z tohoto počtu byly u 117 izolátů nalezeny geny *bla*_{IMP}, zahrnujících 116 producentů enzymu IMP-7 a jednoho producenta enzymu IMP-1, zatímco 15 izolátů exprimovalo gen *bla*_{VIM-2}. U čtyř zbývajících izolátů byla prokázána produkce enzymu typu GES.

Data získaná pomocí MLST identifikovala ST357 jako nejčastější sekvenční typ, detekovaný u 120 MBL-pozitivních izolátů. Většina izolátů ST357 byla producenty enzymu IMP-7 (n = 115), zatímco pouze 5 izolátů s produkcí enzymu VIM patřilo k tomuto sekvenčnímu typu. Třináct izolátů náleželo k ST111 (většina producentů VIM-2), a ST235 (zahrnující všechny producenty enzymu GES). Zbývající izoláty představovaly různé sekvenční typy. Naopak, byla prokázána významná diverzita napříč izoláty bez prokázané karbapenemázové aktivity. U 58 karbapenemáza-negativních karbapenem-rezistentních izolátů bylo identifikováno 29 klonů, kdy nejpočetnější sekvenční typy byly ST175 a ST235 (n = 22). Izoláty se zachovalou citlivostí k meropenemu pak náležely k 53 různým sekvenčním typům, z toho 11 bylo nově detekovaných.

Izoláty *P. aeruginosa* ST357 s produkcí enzymu IMP-7 byly již v minulosti detekovány ve Střední Evropě.⁵⁰ Studie zaměřená na karbapenemáza-pozitivní izoláty *P. aeruginosa* detekované v Brně mezi lety 2009 a 2011 taktéž identifikovala producenty enzymů VIM a IMP-7 patřící k ST111 a ST357.⁵¹ Zároveň sekvenční typ ST357 je spojován i s šířením enzymu IMP-1 v Japonsku.⁵² Dříve publikované studie dále zařadily další detekovaný sekvenční typ, ST235, mezi epidemiologicky vysoce

rizikové klony.⁵² Popisované epidemiologicky vysoce rizikové klony (ST357 a ST235) nebyly nalezeny mezi izoláty citlivými k meropenemu.

Geny *bla*_{IMP} byly identifikovány na třech hlavních typech integronů první třídy. Nejčastěji detekovaným typem byl In-p110-like integron, detekovaný u 115 ST352 karbapenemáza-pozitivních izolátů. Integron In-p110, již dříve charakterizovaný z MBL-pozitivního českého izolátu *P. aeruginosa*, byl detekován v případě 94 ST357 izolátů, zatímco u zbylých 21 ST357 IMP-7-pozitivních izolátů byla prokázána přítomnost derivátu In-p110 integronu.⁵¹ U producentů enzymu IMP-7 byly dále popsány dva nové typy integronů (s označením In1393 a In1392). Nejčastěji identifikovaným typem mezi integrony nesoucími gen *bla*_{VIM} byl derivát integronu I59, dříve charakterizovaný ve Francii.⁵³ Zároveň byla opět posán nový typ integronu nesoucího gen *bla*_{VIM-2} (In1391). Izoláty exprimující enzym GES disponovaly integronem In717, dříve popsaným australskými autory.⁵⁴

Data získaná celogenomovou sekvenací potvrdila chromozomální umístění integronů nesoucích geny karbapenemáz u všech izolátů *P. aeruginosa* zařazených ve studii. Byla provedena detailní molekulárně genetická analýza, která odhalila řadu shodných genetických aspektů s izoláty identifikovanými z různých částí světa. U některých izolátů byly popsány nové formy genomických ostrovů.

Zásadní informaci poskytla fylogenetická analýza, která prokázala blízkou příbuznost ST357 IMP-7-pozitivních izolátů napříč Českou republikou. Tyto výsledky potvrzují hypotézu klonálního šíření epidemiologicky vysoce rizikového klonu *P. aeruginosa* ST357 v českých nemocnicích. Na závažnost situace se dále podílí fakt, že u většiny izolátů byly identifikovány geny kódující rezistenci k dalším skupinám antibiotik a geny virulence již dříve spojované se zvýšenou mortalitou infekcí způsobených těmito kmeny.^{55,56}

Výsledky studie upozorňují na významnost šíření epidemiologicky vysoce rizikových kmenů, jako jsou ST111, 175, 235 a 357 v České republice. Zároveň nově charakterizované struktury integronů nesoucích geny karbapenemáz zdůrazňují pokračující evoluci těchto kmenů, což může do budoucna vést k dalšímu zhoršení situace.

5.5 První popsaný případ *Enterobacter asburiae* s produkcí karbapenemázy IMI-2 v České republice

(First description of the emergence of *Enterobacter asburiae* producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic.)

Autorský kolektiv: Rotová V., Papagiannitsis C. C., Chudějová K., Medvecký M., Skálová A., Adámková V., Hrabák J.

Publikováno: Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017 Oct 10;11:98, IF = 1,276

Karbapenemázy typu IMI, které jsou dosud pouze sporadicky detekované u klinických vzorků, jsou nalézány převážně u izolátů rodu *Enterobacter*. Studie popisuje

první případ izolátu *Enterobacter asburiae* produkujícího karbapenemázu IMI-2, který byl detekován v klinickém vzorku pocházejícím od pacienta bez anamnézy předchozích hospitalizací či recentní cestovatelské anamnézy.

Gen *bla*_{IMI-2} byl identifikován na plazmidu typu IncFII o velikosti přibližně 80kb. Data získaná celogenomovou sekvenací odhalila vysokou podobnost s plazmidem pJF-787, dříve charakterizovaným britskými autory z izolátu *Klebsiella variicola* (GenBank přístupový kód KX868552).

Zároveň byly zjištěny shodné genetické aspekty popsané v minulosti dánskými autory u plazmidu IncX3 pocházejícím z izolátu *Shigella* sp. (GeneBank přístupový kód HE578057).

Možný původ izolátu nebyl identifikován. Tento fakt může poukazovat na nerozpoznané šíření genů karbapenemáz typu IMI dosud neodhalenými cestami, což by představovalo potenciální významnou hrozbu šíření těchto enzymů. Přestože jsou geny kódující karbapenemázy IMI-2 detekovány v klinických vzorcích sporadicky, popsaná lokalizace na konjugativních plazmidech může představovat reálné riziko jejich další diseminace.

6 Závěr

Celosvětové šíření gramnegativních bakterií rezistentních ke karbapenemům patří mezi největší zdravotnické problémy současnosti. Úspěšná diseminace genů kódujících karbapenemázy může být do značné míry vysvětlena jejich asociací s mobilními genetickými elementy. Neméně důležitou roli pak hraje klonální šíření epidemiologicky vysoce rizikových kmenů. Jak vyplývá ze závěrů prezentovaných studií, obě tyto cesty jsou důvodem zvyšující se incidence producentů karbapenemáz v České republice. K závažnosti situace dále přispívá koexprese dalších mechanismů rezistence, která byla potvrzena i u většiny námi analyzovaných izolátů. Antibiotická terapie nejen β -laktamy, ale i strukturálně zcela odlišnými skupinami antimikrobiálních léčiv, pak může přispívat k výraznému selektivnímu tlaku a potažmo diseminaci karbapenemáza-pozitivních kmenů.

Zvláštní pozornost zasluhují izoláty exprimující geny karbapenemáz, bez jasně prokázaného zdroje akvizice, u kterých existuje reálné riziko nerozpoznaného šíření v komunitě nebo životním prostředí. Přestože šíření kmenů rezistentních ke karbapenemům je v naší geografické oblasti spojováno především s nosokomiálním prostředím, karbapenemáza-pozitivní izoláty (např. karbapenemázy typu OXA-48 a NDM) jsou stále častěji v řadě evropských zemí detekovány právě z komunitního prostředí.^{57,58} Několik izolátů zařazených v předkládaných pracích bylo získáno z klinických vzorků pocházejících od pacientů bez anamnézy předchozí hospitalizace či recentní cestovatelské anamnézy. Tyto izoláty mohou upozorňovat na možnou existenci dosud neidentifikovaných zdrojů šíření.

Včasné odhalení infekce či kolonizace bakteriemi produkujícími karbapenemázy je zásadní pro prevenci rozvoje nemocničních epidemií. Infekce způsobené multirezistentními bakteriemi mají významný dopad na léčebné možnosti postižených pacientů a zároveň představují značnou ekonomickou zátěž.⁵⁹ Se zhoršující se situací narůstá potřeba nových antimikrobiálních léčiv. Nové přístupy ve farmaceutickém výzkumu, jako např. užití glykopeptidových analog schopným překlenutí vnitřní rezistence gramnegativních bakterií, by mohly poskytnout nové terapeutické možnosti.⁶⁰ Ve světle pokračujícího šíření multirezistentních gramnegativních bakterií s významným klinickým dopadem, Světová zdravotnická organizace vydala seznam prioritních patogenů, proti kterým by měl být soustředěn výzkum a vývoj nových antibiotik. První místo tohoto seznamu obsadily právě karbapenem-rezistentní kmeny čeledi *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*.⁶¹

Celosvětová systematická snaha předcházet šíření kmenů produkujících karbapenemázy je zásadním krokem nutným k zastavení pokračující diseminace a vyhnutí se hrožící situaci nekontrolovatelného šíření, jakého jsme svědky v případě širokospektrých β -laktamáz (ESBL).

Reference

1. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017 May 19;8(4):460-9.
2. Paramythiotou E, Routsis C. Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients. *World journal of critical care medicine*. 2016 May 4;5(2):111.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017 Mar 1;43(3):304-77.
4. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Critical Care*. 2014 Dec;18(6):596.
5. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, Schlaeffer F, Sherf M. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009 Oct;30(10):972-6.
6. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008 Dec;29(12):1099-106.
7. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-resistant bacteria in the community: trends and lessons learned. *Infectious Disease Clinics*. 2016 Jun 1;30(2):377-90.
8. Khatri A, Murphy NN, Wiest P, Osborn M, Garber K, Hecker M, Hurless K, Rudin SD, Jacobs MR, Kalayjian RC, Salata RA. Community-acquired pyelonephritis in pregnancy caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Aug 1;59(8):4375-8.
9. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*. 2015 Nov 12;20(45).
10. Hrabák J, Niemczyková J, Chudáčková E, Fridrichová M, Študentová V, Červená D, Urbášková P, Žemličková H. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from a Czech patient previously hospitalized in Greece and in vivo selection of colistin resistance. *Folia microbiologica*. 2011 Jul 1;56(4):361.
11. Hrabák J, Běbrová E, Nyč O, Fridrichová M, Bergerová T, Žemličková H, et al. Isolation of the strain *Serratia marcescens* producing metallo- β -lactamase (MBL) and wide acting ESBL and two β -lactamases AmpC in the University Hospital in Motol. *Zprávy EM*. 2009;18(4):139-41.
12. Hrabák J, Červená D, Izdebski R, Duljasz W, Gniadkowski M, Fridrichová M, Urbášková P, Žemličková H. Regional spread of *Pseudomonas aeruginosa* ST357 producing IMP-7 metallo- β -lactamase in Central Europe. *Journal of clinical microbiology*. 2011 Jan 1;49(1):474-5.
13. Věstník Ministerstva Zdravotnictví České Republiky. 1. Vyd. Praha: Sprint servis. 2012.
14. Studentova V, Dobiasova H, Hedlova D, Dolejska M, Papagiannitsis CC, Hrabak J. Complete nucleotide sequences of two NDM-1-encoding plasmids from the same

- sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* strain. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015 Feb 1;59(2):1325-8.
15. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003 Aug;9(8):ix-xv.
 16. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 17. Zurfluh K, Nuesch-Inderbinen MT, Poirel L, Nordmann P, Hächler H, Stephan R. Emergence of *Escherichia coli* producing OXA-48 β -lactamase in the community in Switzerland. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2015 Dec;4(1):9.
 18. Turton JF, Doumith M, Hopkins KL, Perry C, Meunier D, Woodford N. Clonal expansion of *Escherichia coli* ST38 carrying a chromosomally integrated OXA-48 carbapenemase gene. *Journal of medical microbiology*. 2016 Jun 1;65(6):538-46.
 19. Hrabák J, Bergerová T, Žemličková H, Urbášková P. Detekce širokospektrých β -laktamáz (ESBL), β -laktamáz AmpC, metalo- β -laktamáz (MBL) a karbapenemáz KPC u gram-negativních tyčků. *Zprávy EM (SZÚ, Praha)*. 2009;18(3):100-6.
 20. Hrabák J, Walková R, Žemličková H, Bergerová T, Urbášková P. Detekce karbapenemáz u enterobakterií pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie (MS), fenotypových inhibičních testů a molekulárně-mikrobiologickými technikami. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2012;21(4):148-56.
 21. Liu Y, Feng Y, Wu W, Xie Y, Wang X, Zhang X, Chen X, Zong Z. First report of OXA-181-producing *Escherichia coli* in China and characterization of the isolate using whole-genome sequencing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Aug 1;59(8):5022-5.
 22. Potron A, Rondinaud E, Poirel L, Belmonte O, Boyer S, Camiade S, Nordmann P. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase from Enterobacteriaceae. *International journal of antimicrobial agents*. 2013 Apr 1;41(4):325-9.
 23. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Apr 1;67(7):1597-606.
 24. Vatopoulos AC, Philippon A, Tzouveleki LS, Komninou Z, Legakis NJ. Prevalence of a transferable SHV-5 type β -lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Greece. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1990 Nov 1;26(5):635-48.
 25. Cohen SN, Chang AC, Hsu L. Nonchromosomal antibiotic resistance in bacteria: genetic transformation of *Escherichia coli* by R-factor DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1972 Aug 1;69(8):2110-4.
 26. Barton BM, Harding GP, Zuccarelli AJ. A general method for detecting and sizing large plasmids. *Analytical biochemistry*. 1995 Apr 1;226(2):235-40.
 27. Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *Journal of microbiological methods*. 2005 Dec 1;63(3):219-28.
 28. Brañas P, Villa J, Viedma E, Mingorance J, Orellana MA, Chaves F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Madrid: successful establishment of an OXA-48 ST11 clone. *International journal of antimicrobial agents*. 2015 Jul 1;46(1):111-6.

29. Liapis E, Pantel A, Robert J, Nicolas-Chanoine MH, Cavalie L, van der Mee-Marquet N, De Champs C, Aissa N, Eloy C, Blanc V, Guyeux C. Molecular epidemiology of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in France. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Dec;20(12):O1121-3.
30. Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. *Eurosurveillance*. 2013 Aug 1;18(31):20549.
31. Zurfluh K, Nuesch-Inderbinen MT, Poirel L, Nordmann P, Hächler H, Stephan R. Emergence of *Escherichia coli* producing OXA-48 β -lactamase in the community in Switzerland. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2015 Dec;4(1):9.
32. Turton JF, Doumith M, Hopkins KL, Perry C, Meunier D, Woodford N. Clonal expansion of *Escherichia coli* ST38 carrying a chromosomally integrated OXA-48 carbapenemase gene. *Journal of medical microbiology*. 2016 Jun 1;65(6):538-46.
33. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004 Jan 1;48(1):15-22.
34. Power K, Wang J, Karczmarczyk M, Crowley B, Cotter M, Haughton P, Lynch M, Schaffer K, Fanning S. Molecular analysis of OXA-48-carrying conjugative IncL/M-like plasmids in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Ireland. *Microbial Drug Resistance*. 2014 Aug 1;20(4):270-4.
35. Liu Y, Feng Y, Wu W, Xie Y, Wang X, Zhang X, Chen X, Zong Z. First report of OXA-181-producing *Escherichia coli* in China and characterization of the isolate using whole-genome sequencing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Aug 1;59(8):5022-5.
36. Potron A, Rondinaud E, Poirel L, Belmonte O, Boyer S, Camiade S, Nordmann P. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase from Enterobacteriaceae. *International journal of antimicrobial agents*. 2013 Apr 1;41(4):325-9.
37. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Apr 11;67(7):1597-606.
38. Bonnin RA, Jousset AB, Urvoy N, Gauthier L, Tlili L, Creton E, Cotellon G, Arthur F, Dortet L, Naas T. Detection of GES-5 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*, a newcomer in France. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Mar 1;61(3):e02263-16.
39. Papagiannitsis CC, Dolejska M, Izdebski R, Dobiasova H, Studentova V, Esteves FJ, Derde LP, Bonten MJ, Hrabák J, Gniadkowski M. Characterization of pKP-M1144, a novel ColE1-like plasmid encoding IMP-8, GES-5, and BEL-1 β -lactamases, from a *Klebsiella pneumoniae* sequence type 252 isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Aug 1;59(8):5065-8.
40. Ahn C, Syed A, Hu F, O'Hara JA, Rivera JI, Doi Y. Microbiological features of KPC-producing Enterobacter isolates identified in a US hospital system. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014 Oct 1;80(2):154-8.
41. Potron A, Rondinaud E, Poirel L, Belmonte O, Boyer S, Camiade S, Nordmann P. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase from Enterobacteriaceae. *International journal of antimicrobial agents*. 2013 Apr 1;41(4):325-9.

42. Skalova A, Chudejova K, Rotova V, Medvecký M, Studentova V, Chudackova E, Lavicka P, Bergerova T, Jakubu V, Zemlickova H, Papagiannitsis CC, Hrabak J. Molecular characterization of OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Feb 1;61(2):e01889-16.
43. Bocanegra-Ibarias P, Garza-González E, Morfin-Otero R, Barrios H, Villarreal-Treviño L, Rodríguez-Noriega E, Garza-Ramos U, Petersen-Morfin S, Silva-Sanchez J. Molecular and microbiological report of a hospital outbreak of NDM-1-carrying Enterobacteriaceae in Mexico. *PLoS one*. 2017 Jun 21;12(6):e0179651.
44. Yang P, Xie Y, Feng P, Zong Z. blaNDM-5 carried by an IncX3 plasmid in *Escherichia coli* sequence type 167. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014 Dec 1;58(12):7548-52.
45. Zhu YQ, Zhao JY, Xu C, Zhao H, Jia N, Li YN. Identification of an NDM-5-producing *Escherichia coli* sequence type 167 in a neonatal patient in China. *Scientific Reports*. 2016 Jul 13;6:29934.
46. Izdebski R, Fielt J, Urbanowicz P, Baraniak A, Derde LP, Bonten MJ, Carmeli Y, Goossens H, Hryniewicz W, Brun-Buisson C, Brisse S. Phylogenetic lineages, clones and β -lactamases in an international collection of *Klebsiella oxytoca* isolates non-susceptible to expanded-spectrum cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Aug 27;70(12):3230-7.
47. Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *Journal of microbiological methods*. 2005 Dec 1;63(3):219-28.
48. Studentova V, Dobiasova H, Hedlova D, Dolejska M, Papagiannitsis CC, Hrabak J. Complete nucleotide sequences of two NDM-1-encoding plasmids from the same sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* strain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Feb 1;59(2):1325-8.
49. Krishnaraju M, Kamatchi C, Jha AK, Devasena N, Vennila R, Sumathi G, Vaidyanathan R. Complete sequencing of an IncX3 plasmid carrying blaNDM-5 allele reveals an early stage in the dissemination of the blaNDM gene. *Indian journal of medical microbiology*. 2015 Jan 1;33(1):30.
50. Hrabák J, Červená D, Izdebski R, Duljasz W, Gniadkowski M, Fridrichová M, Urbášková P, Žemličková H. Regional spread of *Pseudomonas aeruginosa* ST357 producing IMP-7 metallo- β -lactamase in Central Europe. *Journal of clinical microbiology*. 2011 Jan 1;49(1):474-5.
51. Papagiannitsis CC, Studentova V, Ruzicka F, Tejkalova R, Hrabak J. Molecular characterization of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a Czech hospital (2009–2011). *Journal of medical microbiology*. 2013 Jun 1;62(6):945-7.
52. Kouda S, Ohara M, Onodera M, Fujiue Y, Sasaki M, Kohara T, Kashiwama S, Hayashida S, Harino T, Tsuji T, Itaha H. Increased prevalence and clonal dissemination of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with the blaIMP-1 gene cassette in Hiroshima. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009 Apr 27;64(1):46-51.
53. Poirel L, Lambert T, Türkoglü S, Ronco E, Gaillard JL, Nordmann P. Characterization of Class 1 Integrons from *Pseudomonas aeruginosa* That Contain the blaVIM-2 Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase Gene and of Two Novel Aminoglycoside Resistance Gene Cassettes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001 Feb 1;45(2):546-52.

54. Martinez E, Marquez C, Ingold A, Merlino J, Djordjevic SP, Stokes HW, Chowdhury PR. Diverse mobilized class 1 integrons are common in the chromosomes of pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012 Apr 1;56(4):2169-72.
55. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, Revadigar NS, Fujimoto J, Sawa T, Frank DW, Wiener-Kronish JP. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *The Journal of infectious diseases*. 2001 Jun 15;183(12):1767-74.
56. Finck-Barbançon V, Goranson J, Zhu L, Sawa T, Wiener-Kronish JP, Fleiszig SM, Wu C, Mende-Mueller L, Frank DW. ExoU expression by *Pseudomonas aeruginosa* correlates with acute cytotoxicity and epithelial injury. *Molecular microbiology*. 1997 Aug 1;25(3):547-57.
57. Zurfluh K, Nüesch-Inderbilen MT, Poirel L, Nordmann P, Hächler H, Stephan R. Emergence of *Escherichia coli* producing OXA-48 β -lactamase in the community in Switzerland. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2015 Dec;4(1):9.
58. Nordmann P, Couard JP, Sansot D, Poirel L. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Clinical infectious diseases*. 2012 Jan 1;54(1):150-1.
59. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 May 1;22(5):416-22.
60. Yarlagadda V, Manjunath GB, Sarkar P, Akkapreddi P, Paramanandham K, Shome BR, Ravikumar R, Haldar J. Glycopeptide antibiotic to overcome the intrinsic resistance of Gram-negative bacteria. *ACS infectious diseases*. 2015 Nov 30;2(2):132-9.
61. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization. 2017.

Obrázky

- [1] Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrašević A, Canton R, Carmeli Y, Friedrich AW, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveillance*. 2013 Jul 11;18(28):20525.
- [2] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*. 2015 Nov 12;20(45).
- [3] Hrabák, osobní data

7 Životopis

Jméno a příjmení Rodné příjmení	Anna Šrámková, MUDr. Skálová
Datum a místo narození	7. 4. 1989, Stod, Česká republika
Adresa	Studentská 2089/69, 323 00, Plzeň
Pohlaví	Žena
Současná pozice	Od roku 2014 Ph.D. student – Ústav mikrobiologie, Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova Od roku 2015 lékařka na Ústavu klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Plzeň
Pracovní adresa	Alej Svobody 80, 323 00, Plzeň, Česká republika
Vzdělání	2008–2014 Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova; studijní obor: všeobecné lékařství 2000–2008 Gymnázium Mikulášské náměstí 23, Plzeň
Jazykové schopnosti	Čeština – rodný jazyk Angličtina – pokročilý German – základy
Zahraniční stáže	Departement of Experimental and Clinical Medicine – University of Florence, Careggi University Hospital, Florencie, Itálie (září 2016, 1 měsíc)
Technické dovednosti	Mikrobiologie: Zkušenosti s mikrobiologickými technikami. Izolace, identifikace a charakterizace bakteriálních kmenů (se zaměřením na čeleď <i>Enterobacteriaceae</i> a rod <i>Pseudomonas</i>); Zkušenosti v oblasti klinické mikrobiologie, se zaměřením na bakteriologii, molekulárně genetickou diagnostiku, molekulární epidemiologii Molekulární biologie: Zkušenosti s technikami molekulární biologie, např. real time quantitative PCR, RT-PCR a příbuzné metody molekulární biologie založené na amplifikaci DNA, sekvenace DNA, Southern blotting, hybridizace, transformace, conjugace, PFGE, MLST. Analýza proteinů: Isoelektrická fokusace, techniky založené na MALDI-TOF hmotnostní spektrometrii
H-Index	3 (9.6.2018, Scopus)
Počet citací	24 (9.6.2018, Scopus)
Počet publikací s IF	10
Publikace	viz. seznam publikací
Účast na konferencích	
Ústní prezentace:	
Postgraduální lékařské dny Plzeň, 2018	
• Prezentace: Produkce karbapenemáz u bakterií čeledi Enterobacteriaceae – měli bychom se obávat jejich nekontrolovatelného šíření? (Skálová A., Bergerová T., Chudějová K., Pašková V., Bitar I., Žemličková H., Papagiannitsis C. C., Hrabák J.)	
Angelini University Award, 2018	

- Prezentace: Vývoj rychlých testů pro detekci nejzávažnějších mechanismů rezistence (Chudějová K., Pašková V., Skálová A., Hrabák J.)

Studentská vědecká konference Lékařské fakulty v Plzni, 2018

- Prezentace: První popsané případy karbapenemáz GES-5 a IMI-2 u čeledi *Enterobacteriaceae* v České republice

Albert Schweitzer Price, 2017

- Prezentace: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, focusing on OXA-48-like carbapenemases detected in the Czech Republic (Skálová A.)

Výroční konference Biomedicínského centra Lékařské fakulty v Plzni, 2017

- Prezentace: Kompletní molekulárně genetická charakteristika izolátů čeledi *Enterobacteriaceae* produkujících karbapenemázu OXA-48 izolovaných v nemocnicích České republiky, s přímým průkazem horizontálního přenosu rezistence ke karbapenemům (Skálová A., Chudějová K., Pašková V., Bergerová T., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Večer Ústavu mikrobiologie a Ústavu epidemiologie FN Plzeň, 2017

- Prezentace: ATB terapie u komplikované stonající pacientky s ANCA asociovanou vaskulitidou (Skálová A.)

Postgraduální lékařské dny Plzeň, 2017

- Prezentace: Nové technologie v mikrobiologické diagnostice a jejich přínos pro pacienty (Skálová A., Bergerová T., Hrabák J.)

Studentská vědecká konference Lékařské fakulty v Plzni, 2017

- Prezentace: Karbapenemáza-pozitivní *Enterobacteriaceae*, zaměřeno na OXA-48-like karbapenemázy dosud identifikované v ČR (Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Evropský kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ECCMID) 2016

- ePoster (mini-oral session) – Molecular epidemiological analysis of OXA-48 producing *Enterobacteriaceae* in the Czech Republic with an evidence of horizontal gene transfer (Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Bergerová T., Jakubů V., Žemličková H., Papagiannitsis C. C., Hrabák J.)

Večer Ústavu mikrobiologie a Ústavu epidemiologie FN Plzeň, 2016

- Prezentace: Producenti karbapenemáz ve FN Plzeň (Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Mezioborový seminář Třeboň, 2016

- Prezentace: Karbapenemáza OXA-48: hrozba skrytého šíření u *Enterobacteriaceae* (Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Mladí mikrobiologové – rezistence na antibiotika, nefermentující tyčinky, ČLS JEP, 2015

- Prezentace: Molekulárně epidemiologická analýza izolátů *Klebsiella pneumoniae* produkujících karbapenemázu OXA-48 zachycených ve FN Plzeň (Skálová A., Chudějová K., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Studentská vědecká konference Lékařské fakulty v Plzni, 2015

- Prezentace: Molekulárně epidemiologická analýza izolátů *Klebsiella pneumoniae* produkujících karbapenemázu OXA-48 zachycených ve FN Plzeň (Skálová A., Chudějová K., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Tomáškovy dny mladých mikrobiologů, 2015

- Prezentace: Molekulárně epidemiologická analýza izolátů *Klebsiella pneumoniae* produkujících karbapenemázu OXA-48 zachycených ve FN Plzeň (Skálová A., Chudějová K., Papagiannitsis CC., Hrabák J.)

Postery:

Evropský kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ECCMID) 2018

- Prezentace: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, focusing on OXA-48-like carbapenemases detected in the Czech Republic (Skálová A., Jakubů V., Bergerová T.,

Žemličková H., Papagiannitsis CC, Hrabák J.)

Evropský kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ECCMID) 2017

- ePoster – Evaluation and validation of HRC assay for detection and confirmation of carbapenemases in *Enterobacteriaceae* (Rotová V., Skálová A., Chudějová K., Papagiannitsis C. C., Hrabák J.)
- Poster – Molecular characterization of MBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Czech hospitals (Papagiannitsis C. C., Chudějová K., Medvecký M., Skálová A., Rotová V., Jakubů V., Žemličková H., Hrabák J.)
- Poster – Automatic deposition of bacteria and yeast on MALDI target using MALDI Colonyst robot (Hrabák J., Chudějová K., Rotová V., Papagiannitsis C. C., Boháč M., Skálová A., Bergerová T.)

Evropský kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ECCMID) 2016

- poster – Complete nucleotide sequences of three IncA/C2-type plasmids carrying In416-like integrons with *bla_{VIM}* genes from *Enterobacteriaceae* isolates of Greek origin (Papagiannitsis C. C., Dolejská M., Izdebski R., Giakkoupi P., Skálová A., Chudějová K., Dobiášová H., Vatopoulos A., Derde L. P. G., Bonten M. J., Gniadkowski M., Hrabák J.)

8 Seznam veškerých publikací

Publikace	Impact factor (Web of science)	Citace (Web of Science, 9.6.2018)	Citace (Scopus, 9.6.2018)
Papagiannitsis CC, Dolejska M, Izdebski R, Giakkoupi P, Skalova A , Chudejova K, Dobiasova H, Vatopoulos AC, Derde LP, Bonten MJ, Gniadkowski M. Characterisation of IncA/C2 plasmids carrying an In416-like integron with the blaVIM-19 gene from <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST383 of Greek origin. International Journal of Antimicrobial Agents. 2016 Feb 1;47(2):158-62.	4.307	6	6
Skalova A , Chudejova K, Rotova V, Medvecky M, Studentova V, Chudackova E, Lavicka P, Bergerova T, Jakubu V, Zemlickova H, Papagiannitsis CC, Hrabak J. Molecular characterization of OXA-48-like-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017 Feb 1;61(2):e01889-16.	4.302	7	11
Rotova V, Papagiannitsis CC, Skalova A , Chudejova K, Hrabak J. Comparison of imipenem and meropenem antibiotics for the MALDI-TOF MS detection of carbapenemase activity. Journal of Microbiological Methods. 2017 Jun 1;137:30-3.	1.79	6	7
Chudejova K, Bohac M, Skalova A , Rotova V, Papagiannitsis CC, Hanzlickova J, Bergerova T, Hrabak J. Validation of a novel automatic deposition of bacteria and yeasts on MALDI target for MALDI-TOF MS-based identification using MALDI Colonyst robot. PloS one. 2017 Dec 29;12(12):e0190038.	2.806	0	0

Publikace	Impact factor (Web of science)	Citace (Web of Science, 9.6.2018)	Citace (Scopus, 9.6.2018)
Papagiannitsis CC, Medvecký M, Chudejová K, Skalová A , Rotová V, Španelová P, Jakubů V, Zemlicková H, Hrabák J. Molecular characterization of carbapenemase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> of Czech origin and evidence for clonal spread of extensively resistant sequence type 357 expressing IMP-7 metallo- β -Lactamase. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . 2017 Dec 1;61(12):e01811-17.	4.302	0	0
Rotová V, Papagiannitsis CC, Chudejová K, Medvecký M, Skalová A , Adamková V, Hrabák J. First description of the emergence of <i>Enterobacter asburiae</i> producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> . 2017 Oct 10;11:98.	1.276	0	0
Chudejová K, Rotová V, Skalová A , Medvecký M, Adamková V, Papagiannitsis CC, Hrabák J. Emergence of sequence type 252 <i>Enterobacter cloacae</i> producing GES-5 carbapenemase in a Czech hospital. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> . 2018 Feb 1;90(2):148-50.	2.401	0	0
Chalupová M, Skalová A , Hájek T, Geigerová L, Kralová D, Liska P, Hecová H, Moláček J, Hrabák J. Bacterial DNA detected on pathologically changed heart valves using 16S rRNA gene amplification. <i>Folia Microbiologica</i> . 2018 May 22:1-5.	1.521	-	0
Jamborová I, Johnston B, Papoušek I, Kachliková K, Mícenková L, Clabots C, Skalová A , Chudejová K, Dolejška M, Literák I, Johnson JR. Extensive genetic commonality among wildlife, wastewater, community, and nosocomial isolates of <i>Escherichia coli</i> sequence type 131 (H30R1 and H30Rx Subclones) that carry blaCTX-M-27 or blaCTX-M-15. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . 2018; Article in press.	4.302	-	-
Pásková V, Medvecký M, Skalová A , Chudejová K, Bitar I, Jakubů V, Bergerová T, Zemlicková H, Papagiannitsis CC, Hrabák J. Characterization of NDM-encoding plasmids from <i>Enterobacteriaceae</i> recovered from Czech hospitals. <i>Frontiers in Microbiology</i> . 2018; Article in press.	4.076	-	-