

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: h. doc. Ing. Kvetoslava Králiková, CSc.	Evidenčné číslo projektu: APVT-21-048702
Názov projektu: Štúdium rezistencie na antibiotiká, mechanizmy šírenia a možnosti jej limitácie	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Nie na základe kooperačnej zmluvy – (poskytovanie biologického materiálu a podkladov pre analýzy multirezistencie): FNsP Martin, FNsP Košice, FNsP Nitra, FNsP Bratislava, FNsP Trenčín a i.
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Nie na základe kooperačnej zmluvy (poskytovanie biologického materiálu): Oblastní nemocnice a.s. Příbram, ČR, Baťova nemocnice Zlín, ČR, Univerzita Verona, IT

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>BLAHOVÁ, J., KRÁLIKOVÁ, K., KRČMÉRY, V. SR., BABÁLOVÁ, M., MENKYNA, R., GLOSOVÁ, L., KNOTKOVÁ, H., LIŠKOVÁ, A., MOLOKÁČOVÁ, M., VACULÍKOVÁ, A.: Four years of monitoring antibiotic resistance in microorganisms from bacteremic patients. J Chemother, 19, 2007, (Dec.), in press</p> <p>BABÁLOVÁ, M., BLAHOVÁ, J., KRÁLIKOVÁ, K., KRČMÉRY, V. SR., JEŽEK, P., ROVNÝ, I.: Nosocomial strain of <i>Serratia marcescens</i> producing a new type of extended-spectrum beta-lactamase transfers multidrug resistance. J. Chemother, 18, 2006, s. 334-335.</p> <p>BABÁLOVÁ, M., BLAHOVÁ, J., KRÁLIKOVÁ, K., KRČMÉRY, V. SR., MENKYNA, R., BARTONÍKOVÁ, N., SKALIČKOVÁ, R.: Unexpected reservoir of <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains with transferable multidrug resistance causing clinical sepsis in newborns. J. Chemother 17, 2005, 454-455.</p> <p>BLAHOVÁ, J., BABÁLOVÁ, M., KRÁLIKOVÁ, K., KRČMÉRY, V. St., MENKYNA, R.: Antibiotiká v liečbe bakteriálnych infekcií. Vydavateľstvo zdravotníckej literatúry HERBA, spol. s r. o., Bratislava 2005, 240 s.</p> <p>BÁLOVÁ, M., BLAHOVÁ, J., JEŽEK, P., KRÁLIKOVÁ, K., KRČMÉRY, V. sen.: Druhý cyklus transferov demonštruje diseminačné schopnosti prenosnej rezistencie na meropeném a ďalšie antibiotiká z nozokomiálnych kmeňov <i>S. maltophilia</i>. Lek Obz, 55, 2006, 10, s. 404-406.</p>

<p>V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:</p>	<p>Pri riešení projektu sa v prvom rade zistili genetické a molekulárne- biochemické mechanizmy vzniku a šírenia sa rezistencie na antibiotiká majúce prvoradý medicínsky význam pre liečenie a profylaxiu infekčných chorôb. Zistenie uvedených mechanizmov rezistencie pre jednotlivé skupiny antibiotík a jej prenosnosti z rezistentných mikrobov na dosiaľ ešte citlivé poskytuje relevantné a objektívne informácie pre prevenciu šírenia sa génov rezistencie a pre aplikáciu opatrení na zábranu vzniku ďalších ohnísk prenosnej rezistencie. Upravuje sa antibiotický režim, teda výber a spôsob aplikácie pacientom, ako aj prostredie zdravotníckych zariadení, teda zavedenie striktných a konkrétnych opatrení na zábranu klonálneho šírenia sa nielen mikrobov už rezistentných ale aj kmeňov s génmi prenosnej rezistencie na antibiotiká a ich vybrané skupiny – penicilíny, cefalosporíny všetkých generácií, fluorochinolónov, aminoglykozidov a najnovšie rezervného antibiotika meropenému. Tým sa zabezpečuje zastavenie znehodnocovania antibiotík, ktoré má celosvetový rozsah a zrýchľujúcu sa dynamiku, a tiež ochrana účinnosti jednotlivých skupín antibiotík pre ich ďalšie užívanie. Zistenie prenosnosti rezistencie u určitých baktérií na určitých konkrétnych oddeleniach nemocničných zariadení orientuje opatrenia prevencie šírenia sa nielen samotných kmeňov baktérií, ale aj vlastných genetických determinantov rezistencie, čo má dopad na zavedenie zvláštnych režimov manažovania a ochrany ďalších pacientov pred kolonizáciou a následnou infekciou. Tieto režimy sú práve umožnené a reálne zistením konkrétnych rezistotypov baktérií a najmä ich prenosnosti a sú podkladom pre racionalizáciu užívania antibiotík. To vedie k ochrane pacientov pred ochorením prípadne zlyhaním liečby a k ochrane samotných antibiotík pred ich narastajúcim znehodnotením. Súčasné monitorovanie časovej dynamiky zjavenia sa a nárastu rezistencie dostáva tak racionálny podklad pre konkrétnu úpravu antibiotických liečebných režimov ako aj signály ohrozenia účinnosti určitých konkrétnych antibiotík najmä vo veľkých fakultných nemocniciach, ako aj celonárodne a najmä globálne. Sú to impulzy pre nové antibiotické režimy, výskum nových antibiotík a ich zavedenie do praxe, užívanie antibiotík v kombináciách a najmä užívanie antibiotík s inhibítormi jednotlivých nami zistených mechanizmov hlavne enzymatických bakteriálnych systémov deštruujúcich antibiotiká. Preto treba bezpodmienečne spájať systémy výskumu a zisťovania genetických a molekulárno-biologických mechanizmov rezistencie a najmä jej prenosnosti medzi baktériami a monitorovanie dynamiky vzniknutej multirezistencie mikrobov na antibiotiká.</p>
---	---

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum:

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVT-21-048702

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Súčasný stav a trend prudkého nárastu rezistencie na antibiotiká začína vážne ohrozovať budúcnosť používania antibiotík v zdravotníctve. Antibiotiká v tomto prostredí vykonávajú enormný selekčný tlak na mikróbnu populáciu, čím sa vytvárajú a následne uplatňujú rôzne biologické a genetické mechanizmy, ktorými sa v populáciách baktérií vytvárajú fenomény necitlivosti na antibiotiká.

Popri zisťovaní dynamiky nárastu rezistencie určitých druhov mikrobov na určité antibiotiká (štúdie vzťahov bug – drug) v systémoch monitorovania výskytu multirezistencie, sa preto v ďalšom stupni zisťovali mechanizmy transferu rezistencie - transferabilita tzv. prenosných DNA plazmidov rezistencie.

Transferabilita rezistencie na antibiotiká sa postupne skúmala u kmeňov *Klebsiella pneumoniae*, rezistentných na cefalosporíny 3. a 4. generácie, u kmeňov *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, ako aj u kmeňov *Acinetobacter* spp. Prenosy rezistencie boli spojené s prenosom génov pre enzýmy betalaktamázy s rozšíreným spektrom účinku (ESBL) objaveným v našom laboratóriu. Prenos rezistencie na meropeném – najdôležitejšie rezervné antibiotikum, je spojený s transferom génov kódujúcich veľmi špecifický enzým – metallo-laktamázu (MBL). Z kmeňov *Stenotrophomonas maltophilia* sa gény MBL neprenášali priamo na recipientný kmeň *E. coli*. Vypracovaný bol preto nový systém bi-cyklického transferu, pri ktorom gény pre MBL prechádzali najprv do recipientných kmeňov *P. aeruginosa* a z nich, v druhom cykle, do *E. coli*.

Monitorovací systém potvrdil priebežný nárast výskytu rezistencie u sledovaných bakteriémických kmeňov z nemocníc na Slovensku jednak v dôsledku antibiotického selekčného tlaku a tiež nástupu prenosnej rezistencie.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

The present status as well as trends of explosive increase of resistance of bacteria to antibiotics is a worldwide process which seriously limits and endangers the perspectives of therapeutic use of antibiotics. Antibiotics exert an enormous selection pressure on microbial populations which creates and reveals unexpected and surprising biological and genetic mechanisms. These, as a consequence, automatically introduce, in bacterial populations the phenomenon of insensibility to antibiotics.

After the demonstration of the dynamics of increase of resistance of certain bacterial species to certain antibiotics (so-called bug – drug relation), in next step have been identified the incidence and prevalence of transferable resistance.

The transferability of antibiotic resistance was gradually studied in strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* in which we demonstrated the transfer of 3rd and 4th generation cephalosporins. Consequently, transfer of resistance was demonstrated in strains of *S. maltophilia*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter*. This transfer was associated with the transfer of genes coding extended- spectrum beta-lactamase (ESBL) enzymes which were discovered in our laboratory. Transfer of resistance to meropenem, in contrast, was associated with genes coding for metallo-lactamases (MBL). These genes were not transferable until we constructed a new experimental system: the bi-cyclic transfer in that the MBL (with resistance to meropenem) although directly non transferable to *E. coli*, was, in the first cycle, transferred to *P. aeruginosa* recipients, and, in the second cycle of transfers from *P. aeruginosa* to *E. coli*. Thus, dissemination of resistance could appear among various species of bacteria. In a surveillance system which we constructed, we demonstrated the fact that the increase of resistance of various bacteria in Slovakia hospitals is directly caused by the onset of transfer of resistance genes (e.g. increase meropenem resistance in *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* and increase of cephalosporin resistance in *K. pneumoniae* and *E. coli*). Monitoring system has confirmed increasing trend in resistance prevalence in bacteremic nosocomial strains caused by antibiotic

Podpis riešiteľa: