

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Leona Trávníčková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae*

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Leona Trávníčková**
Osobní číslo: **C22259**
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae***
Téma práce anglicky: **Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae***
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae*.
2. V úvodu práce stručně popište bakterii *Klebsiella pneumoniae*, výskyt, patogenezí, onemocnění a komplikace, které tato oportunně patogenní bakterie způsobuje.
3. Dále se zaměřte na rezistence, které jsou u bakterie prokázány, zvláště v posledních letech celosvětově alarmující rezistence vůči tzv. rezervním antibiotikům – karbapenemům. Pokuste se dohledat incidenci karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae* v ČR a ve světě za posledních 10 let.
4. V poslední části uveďte možné způsoby řešení výskytu karbapenem rezistentních *Klebsiella pneumoniae* – změna způsobu léčby, vývoj nových antibiotik, využití bakteriofágů, antimikrobiálních peptidů atd.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petra Motková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem Karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae* jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 24. 6. 2025

Leona Trávníčková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala především své vedoucí bakalářské práce Ing. Petře Mořkové Ph.D., za odborné vedení, trpělivost, cenné rady a vstřícnost, které mi byly během celé doby vypracovávání práce velmi nápomocny.

Mé velké poděkování patří též mé rodině a kamarádům, kteří mě po celou dobu studia neúnavně podporovali, motivovali a dodávala mi sílu zvládnout i náročné chvíle.

Všem, kteří mě na této cestě jakkoli podpořili, upřímně děkuji.

ANOTACE

Práce se zabývá problematikou karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae*, významné oportunně patogenní bakterie zodpovědné za nozokomiální i komunitní infekce. Práce shrnuje základní charakteristiky klasických i hypervirulentních kmenů, jejich faktory virulence, infekční potenciál a mechanismy antimikrobiální rezistence. Součástí práce je rovněž přehled diagnostických metod, včetně moderních přístupů využívajících nanotechnologie, umělou inteligenci a strojové učení. Závěrečná část se věnuje současným možnostem léčby a perspektivám vývoje nových terapeutických strategií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Klebsiella pneumoniae, karbapenemázy, antimikrobiální rezistence, hypervirulentní kmeny, diagnostika, léčba, umělá inteligence

TITLE

Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*

ANNOTATION

The thesis focuses on carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, a major opportunistic pathogen responsible for both nosocomial and community-acquired infections. It summarizes the fundamental characteristics of classical and hypervirulent strains, their virulence factors, infection potential, and mechanisms of antimicrobial resistance. The thesis also provides an overview of diagnostic methods, including modern approaches based on nanotechnology, artificial intelligence, and machine learning. The final part discusses current treatment options and future perspectives in the development of new therapeutic strategies.

KEYWORDS

Klebsiella pneumoniae, carbapenemases, antimicrobial resistance, hypervirulent strains, diagnostics, treatment, artificial intelligence

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	
SEZNAM GRAFŮ	
SEZNAM TABULEK.....	
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	
ÚVOD.....	14
1. Rod <i>Klebsiella</i>	15
1.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
1.1.1 Popis.....	15
1.1.2 Faktory virulence	15
1.2 Hypervirulentní <i>Klebsiella pneumoniae</i>	17
1.2.1 Popis.....	17
1.2.2 Faktory virulence	17
2. Infekční onemocnění	19
2.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	19
2.2 Hypervirulentní <i>Klebsiella pneumoniae</i>	21
3. Antimikrobiální rezistence	22
3.1 Multirezistence.....	22
3.2 Mechanismy rezistence	22
3.2.1 Enzymy	22
3.2.2 Poriny.....	23
3.2.3 Efluxní pumpa.....	23
3.2.4 Biofilm	24
3.2.5 Plazmidy	25
4. Diagnostika antimikrobiální rezistence	26
4.1 Fenotypové metody.....	26
4.1.1 Stanovení citlivosti na antibiotika.....	26
4.1.1.1 Kvantitativní metody	26
4.1.1.2 Kvalitativní metody	27
4.1.2 Stanovení rezistence na antibiotika.....	27
4.2 Genotypové metody	28
4.3 Nanotechnologie	29
4.4 Další možnosti detekce	30
4.5 Využití umělé inteligence a strojového učení.....	31

5. Karbapenem rezistentní <i>Klebsiella pneumoniae</i>.....	33
5.1 Karbapenemázy.....	33
5.1.1 Karbapenemázy třídy A.....	33
5.1.2 Karbapenemázy třídy B.....	34
5.1.3 Karbapenemázy třídy D.....	34
5.2 Geny rezistence.....	35
5.2.1 Gen rezistence <i>bla_{KPC}</i>	36
5.2.2 Geny rezistence <i>bla_{IMP}</i> , <i>bla_{VIM}</i> , <i>bla_{NDM}</i> a <i>bla_{OXA}</i>	36
5.3 Nekarbapenemázové mechanismy.....	36
6. Výskyt.....	38
7. Léčba.....	44
7.1 Možnosti antibiotické léčby.....	44
7.2 Antimikrobiální peptidy.....	45
7.3 Fágová terapie.....	46
7.4 Vakcína.....	47
7.4.1 Vakcína na bázi lipopolysacharidu.....	47
7.4.2 Vakcína na bázi kapsulárního polysacharidu.....	48
7.5 Vývoj léků pomocí umělé inteligence.....	49
7.6 Nanotechnologie.....	51
7.7 Typy nanočástic.....	52
ZÁVĚR.....	55
POUŽITÁ LITERATURA.....	56
SEZNAM PŘÍLOH.....	68
PŘÍLOHY.....	69

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Srovnání faktorů virulence u klasických a hypervirulentních kmenů <i>K. pneumoniae</i> (upraveno dle Paczosa a Meccas, 2016)	18
Obrázek 2. Přenos nákazy způsobené <i>K. pneumoniae</i> (upraveno dle Li <i>et al.</i> , 2023).....	19
Obrázek 3. Srovnání infekcí způsobených hvKP a cKP (upraveno dle Gonzalez-Ferrer <i>et al.</i> , 2021)	20
Obrázek 4. Mapa Evropy s procentuálním výskytem kmenů karbapenem rezistentní <i>K. pneumoniae</i> (převzato z ECDC, 2025)	40
Obrázek 5. Využití umělé inteligence ve vývoji fágové terapie (upraveno dle Liu <i>et al.</i> , 2024)	50

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Procentuální výskyt karbapenem rezistentní <i>K. pneumoniae</i> v České republice (převzato a upraveno z ECDC, 2025).....	39
Graf 2. Výskyt různých druhů karbapenemáz zachycených u enterobakterií v letech 2014-2022 v České republice (převzato ze SZÚ, 2024).....	41
Graf 3. Výskyt jednotlivých enterobakterií produkujících karbapenemázy v letech 2014-2022 v České republice (převzato ze SZÚ, 2024)	42
Graf 4. Výskyt genů kódujících karbapenemázy u <i>K. pneumoniae</i> napříč evropskými státy (převzato a upraveno dle David <i>et al.</i> , 2019).....	43

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Prevalence infekcí krevního řečiště způsobených karbapenem rezistentní

K. pneumoniae (převzato z ECDC, 2025)39

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ABC	Pumpy s adenosintrifosfát-vazebnými kazetami
AI	Umělá inteligence
AMP	Antimikrobiální peptidy
AMR	Antimikrobiální rezistence
cKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
CLSI	Klinický a laboratorní standardizační institut
CRKP	Karbapenem rezistentní <i>Klebsiella pneumoniae</i>
ECDC	Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí
ESBL	Širokospektré β -laktamázy
ESKAPEE	Skupina obsahující bakterie <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp. a <i>Escherichia coli</i>
E-test	Epsilometrický test
EU	Evropská unie
EUCAST	Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti
HGT	Horizontální přenos genů
hvKP	Hypervirulentní <i>Klebsiella pneumoniae</i>
K.	<i>Klebsiella</i>
LPS	Lipopolysacharidy
MALDI-TOF/MS	Hmotnostní spektrometrie s asistovanou laserovou ionizací za letu
MATE	Systém pro vytlačování více léčiv a toxických sloučenin
MFS	Pumpy hlavních facilitátorů
MHT	Modifikovaný Hodgeův test
MIC	Minimální inhibiční koncentrace

mPCR	Multiplexní polymerázová řetězová reakce
MS	Hmotnostní spektrometrie
OMP	Proteiny vnější membrány
PACE	System efluxu antimikrobiálních látek u proteobakterií
PBP	Protein vázající penicilin
PBSi-NP	Dendritické mezoporézní organokřemičité nanočástice
PCR	Polymerázová řetězová reakce
qPCR	Polymerázová řetězová reakce v reálném čase
RND	System rezistence, nodulace a dělení
RT-PCR	Reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce
SMR	System malé mnohočetné rezistence
SZÚ	Státní zdravotní ústav
VLSI	Automatizovaný system interpretace citlivosti podobný VITEK, označení pro automatizované systémy (např: VITEK 2, Phoenix, Microscan)
WHO	Světová zdravotnická organizace

ÚVOD

Zvyšující se výskyt multirezistentních bakteriálních kmenů představuje v současné době jednu z největších hrozeb pro moderní medicínu. Mezi nejvýznamnější patogeny spojené s nozokomiálními infekcemi patří *Klebsiella pneumoniae*, gramnegativní tyčinkovitá bakterie z čeledi *Enterobacteriaceae*. Značné komplikace způsobují kmeny *Klebsiella pneumoniae*, které vykazují rezistenci ke karbapenemům, antibiotikům považovaným za poslední linii obrany v léčbě závažných bakteriálních infekcí. Výskyt karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae* celosvětově narůstá, což významně komplikuje terapii infekcí a zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů. Rostoucí schopnost těchto bakterií unikat léčbě vyvolává naléhavou potřebu systematického výzkumu. Detailní poznání jejich chování, šíření a rezistenčních mechanismů je nezbytné pro zastavení tohoto trendu.

Cílem této práce je shrnout současné poznatky o karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae*, s důrazem na její patogenitu, mechanismy rezistence, diagnostiku, výskyt a možnosti léčby, včetně nově testovaných a hodnocených přístupů, jako je využití nanotechnologií nebo umělé inteligence v boji proti antimikrobiální rezistenci.

1. Rod *Klebsiella*

Zástupci rodu *Klebsiella* jsou gramnegativní, tyčinkovité a oxidáza negativní bakterie. Rod byl popsán dle německo-švýcarského mikrobiologa Edwina Klebse. Jednotlivé druhy jsou součástí zvířecí i lidské mikroflóry a můžeme je najít v ústech, nosu a střevech (Allemailem, 2021). Jsou součástí půdy, rostlin, sladkovodních a slaných vod. Optimální růstovou teplotu mají 37 °C a vhodné pH je 7,2. Jejich délka je kolem 0,5 až 6 μm a šířka je v rozpětí okolo 0,3 až 1,5 μm (Cortés-Sánchez *et al.*, 2025). Různé druhy rodu *Klebsiella* způsobují mnoho onemocnění nejčastěji pneumonie, infekce močových cest, meningitidy a další. Nejvíce problematická je *Klebsiella pneumoniae* z důvodu zvýšeného záchytu rezistence na antibiotika (Allemailem, 2021).

1.1 *Klebsiella pneumoniae*

1.1.1 Popis

Klebsiella pneumoniae (cKP) je všudypřítomná, opouzdřená a nepohyblivá gramnegativní tyčinka z čeledi *Enterobacteriaceae*. Radíme ji do skupiny patogenů ESKAPEE, do které patří i *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. a *Escherichia coli* (Braun *et al.*, 2024).

1.1.2 Faktory virulence

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) má široké množství virulentních faktorů, kterými jsou pouzdro, fimbrie, siderofory a vychytávání železa.

Pouzdro *K. pneumoniae* je jeden z nejdůležitějších faktorů virulence. Skládá se z extracelulární polysacharidové matrice. Jeho úlohou je chránit bakterii proti aktivitě antimikrobiálních peptidů, blokovat složky komplementu a odolávat fagocytóze. Pomocí fenotypových studií bylo identifikováno 77 kapsulárních sérotypů (Monteiro *et al.*, 2024). Kapsulární antigen byl první popsán pro *K. pneumoniae*. Tento polysacharidový antigen způsobuje mukózní a lesknoucí vzhled kolonií na kultivačních agaroch (Wareth a Neubauer, 2021).

Dalším faktorem virulence jsou lipopolysacharidy (LPS), ty způsobují v organismu kaskádovitou zánětlivou reakci a tím způsobí sepsi nebo septický šok (Ashurst a Dawson, 2023). *K. pneumoniae* je schopna rozpoznat a aktivovat všechny tři komplementové dráhy (klasická, alternativní a lektinová). LPS jsou velmi důležité, jelikož primárně napomáhají k ochraně proti komplementu (Paczosa a Mecsas, 2016). LPS je složen ze tří částí. První část je O-antigen, který je kódován geny *wb* a chrání bakterii před působením komplementu. Dále lipid A, který bakterii chrání proti baktericidnímu účinku kationtových antimikrobiálních

peptidů (Han *et al.*, 2024). Lipid A je důležitý v roli rozpoznání LPS hostitelem a silně se váže na Toll-like receptor 4. Tato vazba vede k silné aktivaci imunitní odpovědi (Opoku-Temeng *et al.*, 2019).

Fimbrie představují tenké, tuhé a adhezivní nitkovité výběžky, které se nacházejí na povrchu buněčné stěny bakterií. Tyto struktury přesahují bakteriální pouzdro a umožňují přichycení bakterií ke strukturám bohatým na manózu, jež se nacházejí na povrchu hostitelských buněk nebo v extracelulární matrix. Díky této schopnosti hrají fimbrie zásadní roli v procesu bakteriální adheze a podílejí se na šíření infekce do vnitřních tkání hostitele (Abbas *et al.*, 2024). U druhu *Klebsiella pneumoniae* se na základě genových shluků identifikovaných v genomu předpokládá existence deseti různých typů fimbrií (Monteiro *et al.*, 2024). Abbas *et al.* (2024) uvádí, že experimentálně jsou ověřené 4 typy fimbrií. To jsou typ 1, typ 3, fimbrie KPC a fimbrie KPF-28. Typ 1 a typ 3 jsou membránově vázané a mají strukturální a adhezivní podjednotky. Fimbrie typu 3 jsou pro tvorbu biofilmu a typ 1 nese gen *fimH* a exprimuje adhezivní podjednotku FimH. Urotelium je tkáň bohatá na uroplakin, což představuje klíčový faktor pro expresi genu *fimH* u *K. pneumoniae*. Díky této expresi je tento patogen považován za uropatogenní a často se vyskytuje jako původce infekcí močových cest. Gen *mrkD*, který kóduje adhezivní podjednotku fimbrie typu 3, bývá u klinických kmenů často přítomen spolu s adhesinem FimH, jenž hraje klíčovou roli ve virulenci *K. pneumoniae* v močových cestách (Monteiro *et al.*, 2024).

Bakterie druhu *K. pneumoniae* mohou syntetizovat siderofory např: aerobactin, enterobactin, salmochelin, yersiniabactin a získávat železo z hostitele (Riwu *et al.*, 2022). Železo je pro bakterii základní živinou a siderofory jsou organické molekuly, které mají vysokou afinitu k železu. Proto má *K. pneumoniae* mechanismy, které ji pomáhají zachycovat železo, i když ho hostitel má v organismu velmi malou koncentraci (Monteiro *et al.*, 2024). Jelikož se železo za fyziologických podmínek vyskytuje v trojmocné formě, jsou siderofory pro bakterii důležité. Dochází k soutěži s hostitelem o příjem železa, a to pomáhá bakterii přežít v prostředí, kde je nedostatek železa (Lei *et al.*, 2024). Ve srovnání s hypervirulentní *K. pneumoniae*, ale vykazují sníženou aktivitu sideroforů (Kocsis, 2023). U *K. pneumoniae* je hlavním sideroforem enterobactin.

Proteiny vnější membrány (OMP) jsou také považovány za faktory virulence. Kromě toho, že chrání bakterii před imunitním systémem hostitele jsou OMP důležité i při difúzi živin, sacharidů a hydrofilních molekul. Jsou schopny zmírnit zánětlivou reakci spuštěnou epiteliálními buňkami dýchacích cest. OmpA je jeden s hlavních proteinů vnější membrány

a dokáže zabránit fagocytóze makrofágy lokalizovanými na alveolárních váčcích (Abbas *et al.*, 2024)

1.2 Hypervirulentní *Klebsiella pneumoniae*

1.2.1 Popis

Hypervirulentní kmen *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) představuje nově se vyvíjející patotyp, který vykazuje vyšší míru virulence než klasický kmen *K. pneumoniae*.

1.2.2 Faktory virulence

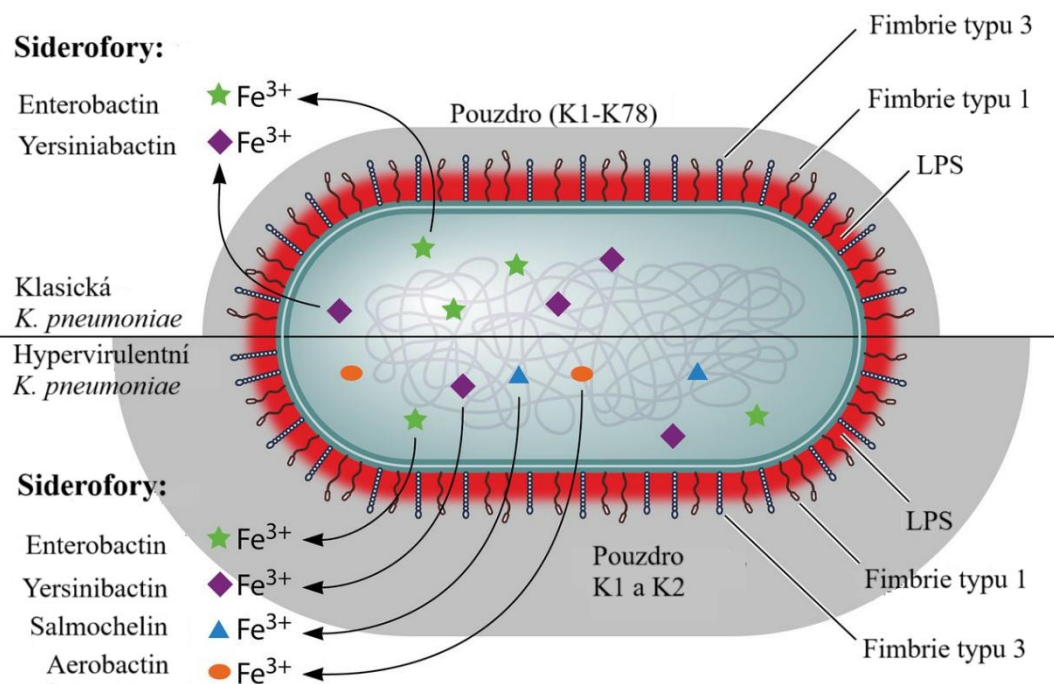
Mnoho faktorů virulence mají hvKP a cKP společné. Je to polysacharidové pouzdro, lipopolysacharid, fimbrie, siderofory. Liší se tím, že hvKP má silně mukózní typ pouzdra a vlastní faktory virulence (geny *rmpA* a *rmpA2*), jejichž expresí dochází právě k produkci kapsulárního polysacharidu. Vyznačuje se také přítomností nestandardních sideroforů (Zhu *et al.*, 2021).

Pouzdro chrání bakterie před různými imunitními reakcemi jako je fagocytóza (Han *et al.*, 2024). U hvKP je za hypermukoviskozitu zodpovědný gen *rmpA*, který reguluje syntézu pouzdra. Zjistilo se, že u hvKP se nejvíce vyskytovaly typy pouzdra K1 a K2. Ve srovnání s ostatními typy pouzder mají vyšší odolnost vůči fagocytóze a intracelulárnímu působení makrofágů (Kocsis, 2023).

Na obrázku 1. můžeme vidět srovnání produkce sideroforů u *K. pneumoniae* a u hypervirulentní *K. pneumoniae*. Aerobactin přispívá k vysoké patogenitě hvKP, i přesto že má nejnižší afinitu k železu (Lan *et al.*, 2021). Největší afinitu k železu má enterobactin, který je přítomen i u klasické *K. pneumoniae*. Naopak aerobactin a yersiniabactin jsou více u hypervirulentních kmenů *K. pneumoniae* (Piperaki *et al.*, 2017).

Stejně jako cKP i hvKP má v buněčné membráně lipopolysacharid., ale u LPS není zřejmé, jestli má u hvKP jinou funkci než u cKP. HvKP má stejný hlavní typ fimbrií (typ 1 a 3) jako

cKP (Han *et al.*, 2024). HvKP je schopna nést plazmidy virulence a taky rezistence na karbapenem (Karampatakis *et al.*, 2023). Virulentní plazmidy nesou obvykle více faktorů virulence jako jsou geny *rmpA* a *rmpA2*, klastry kódující aerobaktin a salmochelin (Lan *et al.*, 2021). *RmpA* se nachází v plazmidech a je spojovaný právě s hvKP. Má zodpovědnost za produkci pouzdra a hypermukoviskozitu, která je nazývána kritický faktor virulence (Li *et al.*, 2019).



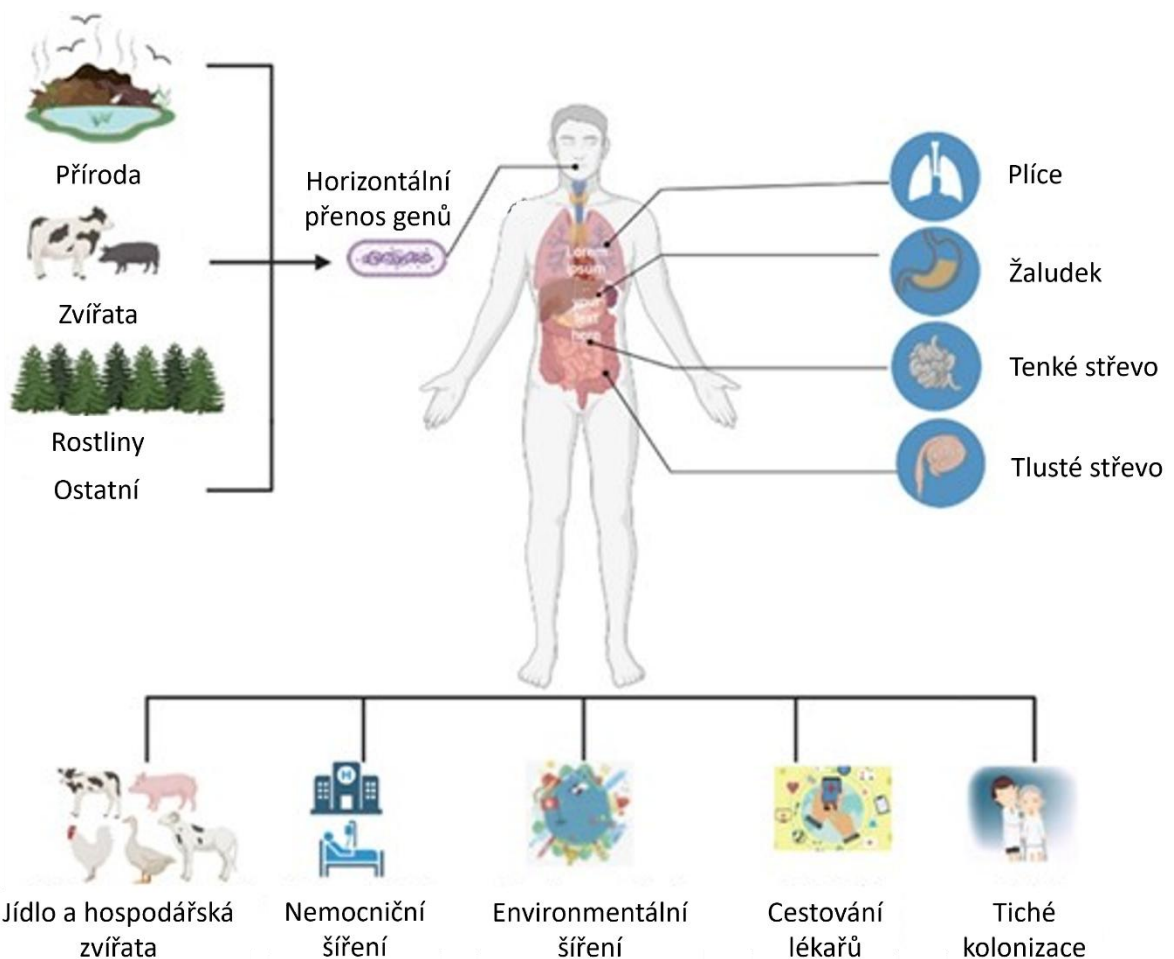
Obrázek 1. Srovnání faktorů virulence u klasických a hypervirulentních kmenů *K. pneumoniae* (upraveno dle Paczosa a Mecsas, 2016)

Mimo jiné může produkovat i colibactin, což je toxin produkovaný *K. pneumoniae*. Produkuje ho zejména ty, které nesou tzv. polyketid syntetázový genový klast. Toxin dokáže poškodit DNA hostitelské buňky a tím přispívá k rozvoji vážnějších infekcí a vyšší virulenci. Infekce způsobené bakterií s produkcí colibactinu mohou být agresivnější a léčba může být velice obtížná (Chen *et al.*, 2023).

2. Infekční onemocnění

2.1 *Klebsiella pneumoniae*

Hlavním rezervoárem pro *K. pneumoniae* je člověk a v populaci je nositelem kolem 5 % až 38 % ve stolici a 1 % až 6 % v nosohltanu. V nemocnici je hlavním rezervoárem gastrointestinální trakt pacienta a ruce personálu, způsoby šíření nákazy jsou zobrazeny na obrázku 2. (Ashurst a Dawson, 2023). *K. pneumoniae* se může vyskytovat v půdě, vodě, vegetacích, ale i u některých savců, hmyzu a v potravinách. Po vstoupení do organismu dokáže kolonizovat dýchací cesty, a to je důvod proč způsobí těžký zápal plic (Abbas *et al.*, 2024). Nejčastěji onemocní novorozenci, starší osoby a lidé s oslabenou imunitou (Li *et al.*, 2023).

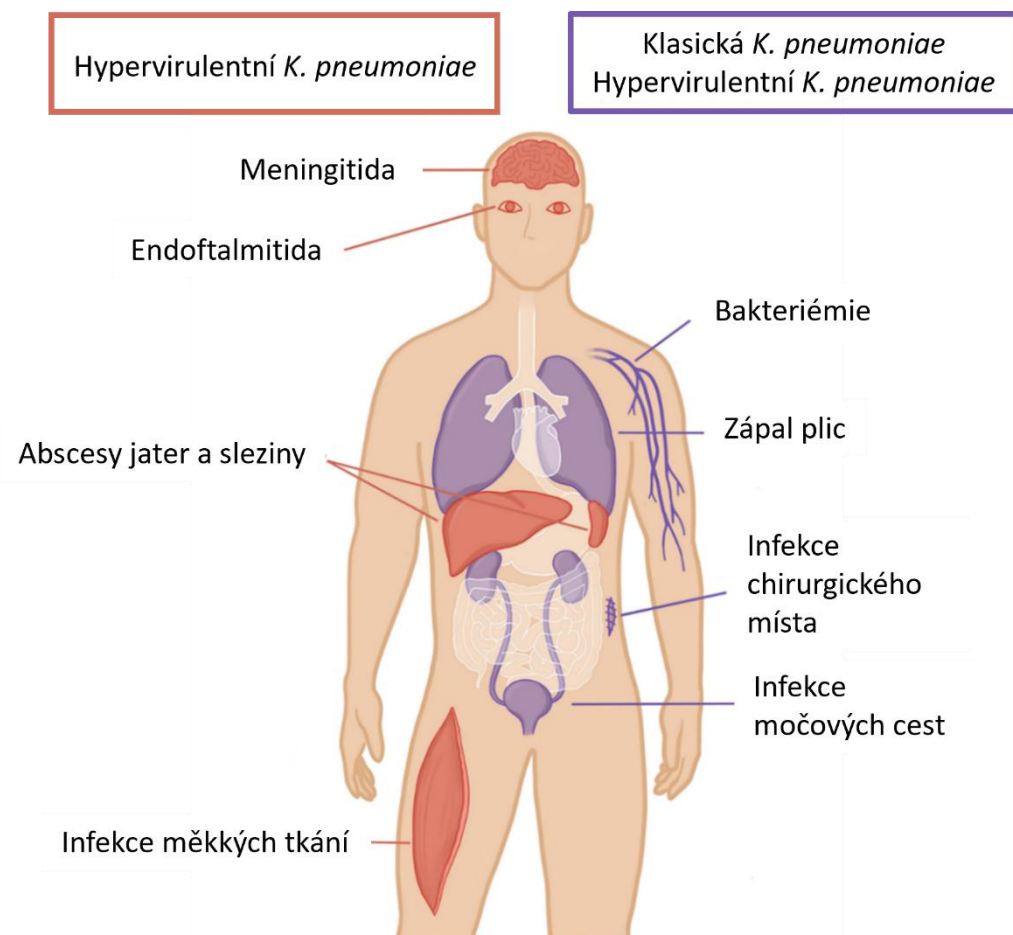


Obrázek 2. Přenos nákazy způsobené *K. pneumoniae* (upraveno dle Li *et al.*, 2023)

K. pneumoniae způsobuje nozokomiální nákazy, zatímco hypervirulentní *K. pneumoniae* je schopna způsobit komunitní a systémové infekce u zdravých osob. Klasická *K. pneumoniae* napadá zejména imunokompromitované jedince, a to zejména pacienty s diabetem nebo s chronickými plicními obstrukcemi (Paczosa a Meccas, 2016). Způsobuje řadu infekcí jako

jsou zápal plic, infekce močových cest, bakteriémie u oslabených pacientů a jako jedna z mála je schopna způsobit u pacienta primární pneumonii (Choby *et al.*, 2019).

Bakteriémie může být primární nebo sekundární infekcí. Sekundární je infekce, co tzv. sekundárně rozšíří do krve z napadených plic nebo močového měchýře. *K. pneumoniae* způsobuje zánětlivé onemocnění plic (pneumoniae), u kterých rozlišujeme nemocniční a komunitní infekce. Nemocniční typ infekce se objevuje častěji než komunitní. Jak z názvu vyplývá, infekcí nemocničního typu se mohou nakazit lidé hospitalizováni v nemocnici a komunitní infekcí se může člověk nakazit běžně. Komunitní infekce plic se často vyskytují u chronických alkoholiků. Na obrázku 3. je zobrazeno srovnání infekcí, které způsobují klasické nebo hypervirulentní kmeny *K. pneumoniae* (Paczosa a Mecsas, 2016).



Obrázek 3. Srovnání infekcí způsobených hvKP a cKP (upraveno dle Gonzalez-Ferrer *et al.*, 2021)

2.2 Hypervirulentní *Klebsiella pneumoniae*

Většina infekcí způsobených hvKP byla dosud zaznamenána jako komunitně získané. Charakteristickými znaky těchto infekcí jsou schopnost postihnout jinak zdravé jedince napříč všemi věkovými skupinami a tendence k multifokálnímu postižení s následným metastatickým šířením, což je fenomén, který je u ostatních zástupců čeledi *Enterobacteriaceae* poměrně vzácný (Russo a Marr, 2019). Existují důkazy naznačující, že kolonizace gastrointestinálního traktu hvKP často předchází samotné infekci u téhož jedince. Tento poznatek je v souladu s dalšími studiemi, které obecně podporují hypotézu, že infekce způsobené *K. pneumoniae* mají původ v předchozí střevní kolonizaci. Například přibližně polovina infekcí *K. pneumoniae* na jednotkách intenzivní péče byla způsobena kmeny pocházejícími z vlastního gastrointestinálního traktu pacienta. Pomocí myších modelů byly navíc identifikovány specifické geny hvKP, které jsou nezbytné pro kolonizaci a diseminaci v trávicím traktu. Tyto nálezy naznačují, že hvKP využívá určité virulenní determinanty k proniknutí do dalších orgánů, včetně jater. Stručně řečeno, hvKP efektivně kolonizuje gastrointestinální trakt, čímž přispívá jak k šíření v rámci jednoho hostitele, tak pravděpodobně i k přestupu infekce ze střeva do dalších tkání během onemocnění (Choby *et al.*, 2019). Typicky se infekce způsobené hvKP vyskytují jako infekce krevního řečiště a jaterní abscesy. Systémově se šíří do celého organismu a způsobuje vícemístné infekce, infekce centrálního nervového systému, meningitidy a infekce krevního řečiště (Braun *et al.*, 2024). V Číně u pěti infikovaných osob zapříčinil specifický sekvenční typ ST11, karbapenem rezistentní *K. pneumoniae*, smrtelnou ventilační pneumonii. Mimo pneumonii způsobuje tento typ i jaterní abscesy, infekce močových cest, infekce krevního řečiště, meningitidy a infekce kůže a měkkých tkání. Určitým rizikem, který se podílí na komorbiditě je diabetes mellitus a chronická onemocnění (Pu *et al.*, 2023). Diabetes byl identifikován jako klíčový predisponující faktor pro získání infekce způsobené hvKP, na rozdíl od cKP, a zároveň zvyšuje riziko vzniku metastatických komplikací, zejména u pacientů s jaterním abscesem. Některé studie však tuto souvislost nepotvrdily jednoznačně, což naznačuje, že vztah mezi diabetem a infekcí hvKP může být ovlivněn regionálními rozdíly či specifickými klinickými okolnostmi (Choby *et al.*, 2019).

3. Antimikrobiální rezistence

V dnešní době je největší hrozbou šíření antimikrobiální rezistence (AMR). U *Klebsiella pneumoniae* je největší hrozbou šíření genů rezistence širokospektrých β -laktamáz (ESBL) a karbapenemáz. Právě karbapenemy se považovaly za terapeutické řešení v boji s multirezistentními gramnegativními bakteriemi (Effah *et al.*, 2020). Kvůli zneužívání a nadměrnému užívání antibiotik se šíří různé geny rezistence (Zhu *et al.*, 2022). K AMR také velmi přispívá nadměrné užívání antibiotik v zemědělství a v potravinářském průmyslu, proto může být AMR někdy označována jako tichá pandemie. V současnosti se v boji proti antimikrobiální rezistenci využívá i umělá inteligence. Několik studií uvedlo, že je využití umělé inteligence přínosné pro schopnost rychle identifikovat vzorce chování bakterií a optimalizaci léčebné strategie. Vznik umělé inteligence představuje slibné příležitosti k posílení antimikrobiálního dozoru (Ahmed *et al.*, 2024).

3.1 Multirezistence

Jedná se o získanou vícelékovou rezistenci u bakterií a může k ní docházet více mechanismy. Může k ní dojít například alterací membrány (zvýšením efluxní pumpy nebo snížením příjmu léku). Dalším způsobem vniku multirezistence může být i inaktivace či modifikace léku. Tím, že se jedná o rezistenci k více léčivům, dochází k znepokojení v oblasti léčby (Abushaheen *et al.*, 2020). Karbapenemázy jsou schopny hydrolyzovat i peniciliny, cefalosporiny a aztreonam. Kmeny nesoucí gen *bla_{KPC}* se častěji označují jako multirezistentní, jelikož jsou schopny odolávat i více antimikrobiálními látkami, kromě β -laktamovým antibiotikům, např.: aminoglykosidům a fluorochinolonom (Mazaya *et al.*, 2024).

3.2 Mechanismy rezistence

3.2.1 Enzymy

Bakterie jsou schopny produkovat takové enzymy, které mohou antibiotika buď zničit nebo dochází ke ztrátě jejich účinku. Enzymy jsou kódované chromozomálními a plazmidovými geny. Mezi hlavní druhy enzymů, které mohou inaktivovat léčiva patří hydroláza, pasivační enzym a modifikovaný enzym.

Jako hydrolázu můžeme označit β -laktamázu, do skupiny pasivační patří enzym inaktivující aminoglykosidy a chloramfenikol acetyltransferáza a poslední druh modifikovaný enzym zahrnuje enzym modifikující aminoglykosidy (Zhu *et al.*, 2022). *K. pneumoniae* produkuje nejčastěji dva typy enzymů. Jsou to karbapenemázy, které způsobí odolnost vůči většině

β -laktamových antibiotik i karbapenemům. Dále produkuje β -laktamázy, které způsobí rezistenci k cefalosporinům a monobaktamům (Huy, 2024).

3.2.2 Poriny

Poriny se nachází ve vnější membráně bakterií a jsou to integrální membránové proteiny, které tvoří kanály umožňující pasivní transport molekul přes vnější membrány bakterií. Jejich funkce spočívá v difúzi malých hydrofilních molekul (železo, živiny anebo antibiotika). β -laktamová antibiotika a fluorochinolony jsou schopné difundovat přes poriny do bakterie, a to díky malým hydrofilním molekulám (Braun *et al.*, 2024). Jelikož tvoří poriny značnou část vnější membrány a napomáhají adhezi a invazi, tak tím přispívají k patogenitě bakterie. Jejich ztráta významně napomáhá k antibiotické rezistenci (Huy, 2024).

3.2.3 Efluxní pumpa

Jsou to transportéry, které hrají důležitou roli v bakteriální patogenezí a snižují koncentrace intracelulárních cizorodých látek, tím brání jejich schopnosti dosáhnout toho, co je pro ně biologicky přirozené (De Gaetano *et al.*, 2023). Některé jsou trvale vylučovány a jiné jsou indukovány nebo nadměrně syntetizovány za specifických environmentálních stimulů nebo v přítomnosti substrátu (Reygaert, 2018). Efluxní pumpy zajišťují odstraňování léčiv z bakteriální buňky a představují důležitý mechanismus rezistence vůči antibiotikům. Existuje několik hlavních typů těchto pump, které se liší svou strukturou a způsobem fungování. Patří mezi ně systém pro vytlačování více léčiv a toxických sloučenin (MATE), systém malé mnohočetné rezistence (SMR), pumpy s ATP-vazebnými kazetami (ABC), systém efluxu antimikrobiálních látek u proteobakterií (PACE), pumpy hlavních facilitátorů (MFS) a systém rezistence, nodulace a dělení (RND). Tyto mechanismy umožňují bakteriím se účinně zbavovat škodlivých látek, a tím přispívají k jejich odolnosti vůči antibiotické léčbě. MATE rozpoznává substráty fluorochinolony. Geny, které kódují proteiny SMR je možné horizontálně přenášet pomocí plazmidů nebo pohyblivých genetických elementů a tím jsou schopny způsobovat multirezistenci. ABC jsou homodimerního nebo heterodimerního typu a jsou schopny se někdy asociovat s proteinem vnější membrány. Tímto způsobem jsou bakterie schopny zvýšit virulenci a rezistenci k léčivu. PACE jsou kódované vysoce konzervovanými geny a je tím zapříčiněno vytlačování biocidů. MFS se rozděluje na tři podskupiny, které jsou uniportery transportující substrát přes lipidovou dvojvrstvu bez použití iontů, symportery přenášející ionty a substráty ve stejném směru a antiportery podporující translokaci substrátů a iontů v opačném směru. RND jsou z proteinu vnější membrány, proteinu vnitřní membrány a periplazmatického

proteinu, ten zajistí propojení proteinu vnější a vnitřní membrány (De Gaetano *et al.*, 2023). Dochází tedy k uvolňování léčiva zpátky do okolí a tím se zajistí, aby se léčivo v buňce nehromadilo. Efluxní pumpa je regulována několika faktory a mutace efluxní pumpy *acrAB-tolC* dokáže zprostředkovat rezistenci ke karbapenemům. Některé studie dokazují, že gen *ramA* zvýší expresi efluxní pumpy a podílí se na vzniku multirezistence (Lei *et al.*, 2024).

3.2.4 Biofilm

K. pneumoniae dokáže vytvářet biofilmy, což představuje agregáty buněk vázaných do matrice extracelulární polymerní látky, kdy buňky navzájem spolu přilnou nebo se připojí k povrchu. Matrix tvoří komplexní síť, jejíž hlavními složkami jsou polysacharidy, proteiny a DNA. Klinicky nejvýznamnější biofilmy se tvoří nejčastěji na vnitřním povrchu katetru nebo dalších zařízeních, která jsou zavedena do těla (Piperaki *et al.*, 2017). Biofilm chrání mikroorganismy nejen před vnějšími stresovými faktory, jako jsou dehydratace, ultrafialové záření, přítomnost kovů, antibiotika či oxidanty, ale také zabraňuje jejich detekci a útoku imunitního systému hostitele (Mazaya *et al.*, 2024). *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* jsou organismy, které se často vyskytují společně v prostředí i v gastrointestinálním traktu, kde synergizují při tvorbě biofilmů s odlišnou strukturou oproti jejich monobiofilmům, přičemž tyto smíšené biofilmy vykazují zvýšenou odolnost vůči antibiotikům (Guerra *et al.*, 2022). Na tvorbě biofilmu *K. pneumoniae* se podílí povrchové struktury, konkrétně pili typu 3 a kapsulární polysacharidy. Pili napomáhají k adhezi a kapsulární polysacharidy ovlivňují strukturu biofilmu. Biofilm dokáže *K. pneumoniae* částečně chránit před imunitním systémem hostitele. Dochází k inhibici protilátek a snižuje účinky komplementu a fagocytózy. Tímto vyvolá vyšší tvorbu biofilmu a bakterie je chráněná před působením léku (Pu *et al.*, 2023). Tvorba biofilmu se odvíjí v pěti fázích. Nejprve dojde k navázání na vhodný povrch. V další fázi dojde k tvorbě vrstvy, kterou doprovází sekrece extracelulární matrice. Na začátku tvorby matrice je řízena extracelulární DNA, strukturálními proteiny a extracelulárními polysacharidy. Tím, že biofilm roste trojrozměrně, dochází k nevratnému přichycení. Během poslední fáze je možné, že se začnou odlupovat zralé části biofilmu a může dojít k nové tvorbě biofilmu (Mazaya *et al.*, 2024). Biofilm *K. pneumoniae* může kolonizovat dýchací, gastrointestinální a močový trakt. U pacientů s imunodeficiencí může dojít k rozvoji invazivních infekcí (Wang *et al.*, 2020).

3.2.5 Plazmidy

Plazmidy představují klíčové genetické elementy u bakteriálních patogenů, neboť často nesou geny spojené se získanou antimikrobiální rezistencí či virulencí. Významně se podílejí na horizontálním přenosu genetické informace, čímž ovlivňují jak ekologii, tak evoluci bakterií. Přenos plazmidů mezi bakteriemi probíhá převážně procesem konjugace. Na základě schopnosti přenosu a mechanismu konjugace se plazmidy rozdělují do tří hlavních skupin, kterými jsou konjugativní plazmidy (samy schopné přenosu), mobilizovatelné plazmidy (přenášené s pomocí jiných plazmidů) a nemobilizovatelné plazmidy (bez schopnosti přenosu mezi buňkami). U *K. pneumoniae* je většina genů kódujících antimikrobiální rezistenci a genů virulence přenášena prostřednictvím plazmidů, a to nejčastěji konjugací. V posledních letech byl u kmenů karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) stále častěji identifikován konzervativní plazmid virulence podobný pLVPK, který je běžný u hvKP. Tento typ plazmidu patří mezi mobilizovatelné plazmidy a bylo prokázáno, že jeho přenos je umožněn interakcí s konjugativním plazmidem (Zhang *et al.*, 2023).

K. pneumoniae obsahuje velké a středně velké plazmidy, které hrají klíčovou roli v rozvoji antimikrobiální rezistence. Tyto plazmidy nesou více rezistentních genů současně, což umožňuje vznik multirezistence vůči několika různým třídám antibiotik. Bakterie obsahuje i malé plazmidy, které souvisí s rezistencí na β -laktamová a aminoglykosidová antibiotika. Malé plazmidy jsou kódované jedním nebo dvěma geny, proto dochází k rezistenci na jednu nebo dvě skupiny antibiotik (Braun *et al.*, 2024). Velké plazmidy IncF nesou obvykle geny *bla_{KPC}* i více determinantů rezistence. Bývají spojené s multirezistencí u *Enterobacterales*, jsou dobře přenosné a mají schopnost se replikovat ve velkém množství hostitelů. Velmi významnou roli hrají v přenosu *bla_{KPC}*. Dalšími plazmidy, které nesou *bla_{KPC}* jsou např: IncA/C2, IncR a CoIE (Shah *et al.*, 2025).

Plazmidy nesou velké množství virulentních genů. Geny hypermukoviskozního fenotypu *rmpA* a *rmpA2*, geny související se siderofory *iucABCD-iutA*, *iroBCDN*, *ybtAEPQTUX* a *entABCDEFGS* (Han *et al.*, 2022). Virulentní plazmidy mohou nést více faktorů virulence. Dále mohou nést geny *rmpA/rmpA2*, klastry kódující aerobaktin a salmochelin. Toto je důsledkem přítomnosti virulentního kmene v daném místě, neboť jeho virulentní plazmidy napomáhají šíření do extraintestinálních lokalit a podporují tvorbu abscesů (Lan *et al.*, 2021).

4. Diagnostika antimikrobiální rezistence

Diagnostika napomáhá ke stanovení vhodné terapie. Používají se nejrůznější typy metod např: fenotypové, biochemické, imunochromatografické, proteomické a genotypové metody.

4.1 Fenotypové metody

Fenotypové metody jsou rozdělené do dvou skupin na manuální a automatizované. Do manuálních metod lze zařadit metody testování antimikrobiální citlivosti agarovou diluční metodou, gradientový test, diskovou difúzi a mikrodiluční bujónová metoda. Automatizované systémy, které jsou založené na ředění bujónu využívají předpřipravené vícejamkové destičky (panely) zahrnující i pozitivní kontroly a gradientové koncentrace antibiotik (Kaprou *et al.*, 2021).

4.1.1 Stanovení citlivosti na antibiotika

4.1.1.1 Kvantitativní metody

V praxi se pro stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) se využívá epsilometrický test (E-test), který umožňuje stanovit nejnižší koncentraci antimikrobiální látky, která po inkubaci přes noc zamezí viditelnému růstu bakteriální kultury (Kaprou *et al.*, 2021). E-test je spolehlivá metoda ke stanovení bakterií rezistentních na karbapenem a k provedení se využívá gradientového difúzního proužku. Provedení je velmi jednoduché, stačí naočkovat testovaný kmen na Mueller-Hintonův agar a poté přiložit proužky s testovaným antibiotikem ze skupiny karbapenemů (Mohammadpour *et al.*, 2025). Po inkubaci je možné odečíst minimální inhibiční koncentraci (Kaprou *et al.*, 2021). Další možností je bujónová diluční metoda, což je klasická metoda, při níž se připravují sériová dvojnásobná ředění antibiotika v tekutém médiu ve zkumavkách. Do každé zkumavky se přidává známé množství bakteriální suspenze. Po inkubaci (24 hodin při 37 °C) se hodnotí přítomnost bakteriálního růstu vizuálně podle zákalu média. MIC je stanovena jako nejnižší koncentrace antibiotika, při které nedochází k patrnému růstu mikroorganismu. Tato metoda je jednoduchá, ale časově a materiálově náročná. Mikrodiluční bujónová metoda je standardizovaná a efektivní varianta této metody, prováděná v 96jamkových mikrotitračních destičkách. Umožňuje současné testování více antibiotik a koncentrací. Každá jamka obsahuje přesně definované množství antibiotika v osmi sériích dvojnásobných ředění. Po přidání standardizovaného inokula se destička inkubuje po dobu 16–24 hodin.

Tato metoda se považuje za referenční techniku a byla dále vylepšena použitím redoxního indikátoru resazurinu, modrého barviva, které se v přítomnosti metabolicky aktivních bakterií

redukuje na růžový fluorescenční resorufin. Tato barevná změna je známkou bakteriální aktivity a může být měřena fluorimetricky, což zvyšuje citlivost a objektivitu hodnocení výsledků (Gajic *et al.*, 2022).

4.1.1.2 Kvalitativní metody

Disková difuzní metoda je nejrozšířenější v mikrobiologických laboratořích, a to díky nízké ceně, jednoduchému provedení a možnosti testování širokého spektra bakteriálních druhů a antibiotik. Výběr antibiotických disků je flexibilní, což umožňuje laboratoři sestavit různé kombinace podle druhu bakterie a typu vzorku. Metoda spočívá v umístění disků napuštěných různými koncentracemi antibiotik na předem naočkovaný agar s bakteriální suspenzí. Antibiotikum se z disku difunduje radiálně přes agarové médium a vytváří koncentrační gradient. Po inkubaci při 35 ± 1 °C po dobu 24 hodin dochází k vytvoření inhibičních zón, jejichž průměry se měří pouhým okem nebo pomocí automatizovaného systému. Výsledky se následně interpretují a kategorizují podle doporučeného klinického bodu zlomu daného standardem (Gajic *et al.*, 2022). Ve studii Vading *et al.*, (2011) byly výsledky interpretovány a kategorizovány podle doporučených klinických bodů zlomu stanovených mezinárodními standardy Klinického a laboratorního standardizačního institutu (CLSI; Clinical and Laboratory Standards Institute) a Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Hraniční hodnoty pro citlivost dle CLSI činí ≥ 16 mm pro imipenem i meropenem a ≥ 19 mm pro ertapenem, zatímco EUCAST uvádí hodnoty ≥ 21 mm, ≥ 22 mm a ≥ 25 mm pro tyto látky v uvedeném pořadí. V případě automatizovaných metod interpretace (VLSI) bývá často používán např. systém VITEK 2, jehož přesnost může kolísat v závislosti na nastavených algoritmech a použitých breakpointech. Rozdíly mezi přístupy CLSI, EUCAST a VLSI mohou zásadně ovlivnit detekci karbapenemové rezistence.

4.1.2 Stanovení rezistence na antibiotika

Modifikovaný Hodgeův test (MHT) představuje jednoduchou fenotypovou metodu. Je to vysoce specifický a senzitivní test, který je důležitý při detekci karbapenemáz typu KPC z izolovaných bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae* (Lee *et al.*, 2022). Test se využívá i při detekci enzymu oxacilináza OXA-48. Je to enzym, který rozkládá karbapenemová antibiotika. Test je založen na inaktivaci karbapenemového disku. K provedení testu se využívá Mueller-Hintonův agar a uprostřed je karbapenemový disk (Mohammadpour *et al.*, 2025).

V dnešní době je tento test už nahrazován testy Carba NP nebo modifikovaným CIM, které jsou pro detekci karbapenemáz spolehlivější (Lee *et al.*, 2022). Jistým důvodem nahrazení může být také cenová dostupnost a rychlost metody Carba NP. Test se používá k identifikaci bakterií produkující karbapenemázy (Mohammadpour *et al.*, 2025). Princip testu spočívá v hydrolýze imipenemu karbapenemázou, přičemž vzniklé změny pH jsou detekovány pomocí barevné změny indikátoru fenolové červeně. Test vykazuje celkovou citlivost v rozmezí 73–100 %, nicméně jeho účinnost je omezená při detekci karbapenemáz typu OXA-48 a některých enzymů třídy A. Modifikovaný CIM slouží k detekci karbapenemáz na základě schopnosti testovaného mikroorganismu inaktivovat karbapenem. Bakteriální kolonie jsou inkubovány ve vodném roztoku obsahujícím karbapenemový disk. Po inkubaci se disk přenesse na agarovou plotnu s inokulovanou suspenzí *Escherichia coli* citlivou na karbapenem. Přítomnost malé nebo žádné zóny inhibice kolem disku svědčí o produkci karbapenemázy testovaným organismem. Tato metoda je široce využívána díky své vysoké citlivosti, specifitě a nízkým nákladům. Studie navíc ukazují, že CIM vykazuje vyšší přesnost ve srovnání s jinými fenotypovými testy, jako jsou Carba NP nebo MHT (Rabaan *et al.*, 2022).

4.2 Genotypové metody

Nejvíce rozšířené jsou metody založené na principu polymerázové řetězové reakce (PCR). Tato metoda využívá specifické primery k amplifikaci cílové sekvence nukleové kyseliny. Po denaturaci cílové DNA při vysoké teplotě se tyto primery váží na vzniklou jednovláknovou DNA (Caliskan-Aydogan *et al.*, 2023). Využívá se pro přesnou a rychlou detekci rezistentních genů (Mohammadpour *et al.*, 2025). Dnes je možné využít více variant real-time (qPCR), reverzní transkriptázová (RT-PCR), multiplexní (mPCR) (Caliskan-Aydogan *et al.*, 2023).

Multiplexní PCR slouží k detekci více genů v jedné reakci u bakterií rezistentních na různé druhy antibiotik (Mohammadpour *et al.*, 2025). Metoda umožňuje detekci genů kódující karbapenemázy, jako jsou například *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{KPC}* a další, přičemž mPCR poskytuje výhodu současné detekce více rezistentních genů pomocí několika sad specifických primerů (Caliskan-Aydogan *et al.*, 2023). Novější metodou je qPCR její rychlost a přesnost má velký přínos v diagnostice karbapenem rezistentní *K. pneumoniae*. Metoda spočívá v detekci nukleových kyselin ve směsi prostřednictvím fluorescenčně značených produktů (Mohammadpour *et al.*, 2025).

Další možností, která patří mezi genotypové metody je sekvenování DNA. Existuje více druhů sekvenování např: metagenomické, cílené a sekvenování celého genomu. Využití nachází

hlavně v diagnostice organismů s delší inkubační dobou. Cílené sekvenování zajistí identifikaci požadovaného genu pomocí specifických primerů. Možností je i cíleně sekvenovat vybranou oblast konkrétního viru nebo bakterie. Metagenomické sekvenování se využívá k pochopení epidemiologie antimikrobiální rezistence. Dokáže sekvenovat všechny genomy ve vzorku, a to i hostitelský genomický materiál. Problém nastává v jeho nízké citlivosti a může dojít i ke zkreslení detekce (Maddock *et al.*, 2024).

Sekvenování celého genomu se obvykle používá pro sekvenování jednoho bakteriálního druhu a tím se minimalizuje variabilita genomu ve vzorku (Maddock *et al.*, 2024). Sekvenování celého genomu má také velký potenciál v pochopení genetického složení bakterií antimikrobiální rezistence. Ze získaných sekvenčních dat se buduje globální databáze genotypů a fenotypů. Tímto způsobem se usnadní sledování kmenů antimikrobiální rezistence (Wang *et al.*, 2022). Tato metoda se využívá v humánní medicíně pro úspěšné sledování nozokomiálních patogenů a genů vysoké rezistence. Sekvenování celého genu může sloužit i k posouzení virulence a ke srovnání bakteriálních genů z ohnisek (Maddock *et al.*, 2024).

4.3 Nanotechnologie

Nanotechnologie se ukázaly jako slibná a efektivní platforma pro vývoj citlivějších, rychlejších a zároveň cenově dostupnějších diagnostických nástrojů pro detekci antimikrobiální rezistence (AMR). V této oblasti hrají významnou roli různé typy nanočástic, které slouží jako nanosenzory. Patří sem zejména kovové nanočástice, kvantové tečky, fluorescenční nanočástice, magnetické nanočástice, upkonverzní nanočástice a nanočástice na bázi uhlíku. Díky svým specifickým fyzikálně-chemickým vlastnostem vykazují tyto materiály výrazný potenciál pro citlivou a selektivní detekci infekcí spojených s antimikrobiální rezistencí (Saxena *et al.*, 2022).

Zlaté nanočástice patří díky svým vynikajícím optickým a elektrochemickým vlastnostem k nejčastěji využívaným kovovým nanočásticím při vývoji nástrojů pro detekci bakterií. V důsledku kvantových velikostních efektů vykazují zlaté nanočástice odlišné optické vlastnosti ve srovnání s jejich objemovými protějšky, přičemž tyto vlastnosti závisí na velikosti a tvaru částic. Úpravou velikosti, tvaru a vzájemné vzdálenosti mezi zlatými nanočásticemi lze cíleně ovlivnit jejich optické chování, což se projevuje změnou barvy jejich suspenze v důsledku lokalizované povrchové plazmonové rezonance (Saxena *et al.*, 2022). Například peptidy mohou sloužit jako redukční i stabilizační činidla při syntéze nanočástic zlata, přičemž ovlivňují jejich velikost, tvar, hydrofobicitu a povrchový náboj. Takto připravené peptid-

funkcionalizované nanočástice zlata mohou mít různé kladné nebo záporné náboje a rozdílné hydrofilní či hydrofobní vlastnosti, které jsou optimalizovány pro specifickou interakci s bakteriálními buňkami. Vzájemné působení mezi peptid-funkcionalizovanými nanočásticemi zlata a bakteriemi vede ke změnám v lokalizované povrchové plazmonové rezonanci, čímž vzniká unikátní spektrální signatura tzv. „bakteriální otisk prstu“. Tento otisk umožňuje rozlišit antibioticky rezistentní a citlivé kmeny patogeních bakterií skupiny ESKAPEE pomocí metod umělé inteligence založených na strojovém učení. Výsledky studie potvrzují, že díky nanočásticím zlata lze vytvářet vysoce citlivé biosenzory pro přesnou identifikaci bakteriálních patogenů (Douradinha *et al.*, 2024).

4.4 Další možnosti detekce

Laterální průtokový test, který spadá do imunochromatografických testů se využívá pro detekci epitopů karbapenemáz. Detekce probíhá pomocí reakce antigen-protilátka na chromatografickém papíru. Nově validovaný laterální průtokový imunotest umožňuje detekci pěti primárních typů karbapenemáz, konkrétně KPC, NDM, VIM, IMP a OXA-48-LIKE karbapenemáz (Lee *et al.*, 2022). Dále existuje multiplexní imunochromatografický test, který využívá monoklonální protilátky k detekci variant OXA-48, karbapenemáz KPC, NDM a VIM (Caliskan-Aydogan *et al.*, 2023).

Další možností je hmotnostní spektrometrie s asistovanou laserovou ionizací za letu (MALDI-TOF/MS). Tento nástroj se osvědčil jako důležitý prostředek v laboratořích klinické mikrobiologie, protože umožňuje přesnou a velmi rychlou identifikaci bakterií (Moreira *et al.*, 2023). Identifikace bakteriálních druhů pomocí peptidových spekter získaných hmotnostní spektrometrií byla poprvé navržena již v 70. letech 20. století. Matrice používané v tomto procesu se skládají z krystalizovatelných molekul rozpuštěných ve vodě nebo organických rozpouštědlech. V současnosti je k dispozici celá řada různých matricových sloučenin a další jsou ve vývoji. Pro použití v hmotnostní spektrometrii musí matricové sloučeniny splňovat tři základní kritéria: musí mít vhodnou molekulovou hmotnost, dostatečně nízkou pro snadné odpařování, ale zároveň dostatečně vysokou, aby při analýze nedošlo k úplnému odpaření ve vakuu; musí vykazovat silnou optickou absorpci v oblasti ultrafialového nebo infračerveného spektra pro efektivní absorpci laserového záření; a musí být také výbornými donory protonů, čímž podporují ionizaci analytu. Matrice v tomto procesu plní dvojí roli, která jednak usnadňuje krystalizaci vzorku pro efektivní ionizaci, a zároveň slouží jako ochranná vrstva mezi vzorkem a laserovým paprskem. Vzorek je v matrici zachycen a kokrystalizován. Po aplikaci energie ve formě laserového paprsku dochází k ionizaci analytu a ke vzniku

jednotlivých protonovaných iontů. Tyto ionty jsou následně urychleny pomocí konstantního elektrického potenciálu a separovány na základě své hmotnosti během letu podél letové trubice. Doba letu každého iontu je měřena podle okamžiku, kdy dosáhne detektoru na konci letové trubice (Yoon a Jeong, 2021).

Využívá se k detekci karbapenemáz analýzou degradačních produktů vznikajících během inkubace bakteriálních suspenzí s karbapenemem (Lee *et al.*, 2022). Tato metoda, ačkoli spolehlivá, vyžaduje řadu extrakčních kroků a trpí omezeními specifity nespécifická hydrolyza antibiotika může ohrozit její přesnost, zatímco enzymy se sníženou hydrolytickou aktivitou, například některé karbapenemázy typu OXA, mohou vést k falešně negativním výsledkům a snížené citlivosti (Moreira *et al.*, 2023).

4.5 Využití umělé inteligence a strojového učení

Umělá inteligence (AI) se může využít v boji proti antimikrobiální rezistenci, jelikož dokáže porozumět chování bakterií a může pomoci zavést nejvhodnější léčbu. AI by mohla posloužit jako pomocník pro zlepšení diagnostiky antimikrobiální rezistence. Mohli by se využívat tzv. AI asistenti, kteří by mohli mít přístup k metadatům nemocniční mikrobiologie a individuálním faktorům pacienta. Na základě získaných informací a pokynů k léčbě vyhodnotit nejvhodnější druh antibiotik (Ahmed *et al.*, 2024). Do AI je zapojena metodologická doména, která zahrnuje uvažování, prezentaci znalostí, strojové učení a neuronovou síť (Liu *et al.*, 2024).

Strojové učení spočívá ve sběru dat a předzpracování. Dokáže se naučit mechanismy antimikrobiální rezistence z dat sekvence DNA. Tato technologie je velmi přínosná v získávání užitečných informací z rozsáhlých biologických dat. Pomocí získaných informací, se dá lépe pochopit a předvídat charakteristika odolnosti patogenních mikroorganismů. Technika strojového učení může být velkým pomocníkem, díky schopnosti extrahovat data. Dokáže se naučit vztahy sekvencí genomu patogenního mikroorganismu a předpokládat citlivost mikroorganismů na antibiotika. Tímto způsobem se může stát velkým pomocníkem v diagnostice i léčbě. Využívá se k navržení a zlepšení antimikrobiálních peptidů. Po zpracování sekvencí dat může předpovídat antimikrobiální aktivitu peptidových sekvencí, dokonce i řídit syntézu nových antimikrobiálních peptidů, které mají vysokou antimikrobiální účinnost (Li *et al.*, 2024).

V mnoha případech se stává, že je antimikrobiální léčba předepsána zbytečně. Zdá se, že počítačové doporučení léků snižuje předepsání nevhodné léčby o 5 %. V porovnání lékaři

nesprávně předepisují léčbu 9 % situací. Výběr může probíhat na základě specifických antibiogramů, jelikož je zapotřebí snížit používání širokospektrých antibiotik, které zvyšují počty rezistentních kmenů. S personalizovanými antibiogramy je možné zlepšit výběr antibiotik a tím zlepšit i bezpečnost pacientů (Sakagianni *et al.*, 2023).

5. Karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae*

Z důvodu vyskytující se *K. pneumoniae*, která produkuje ESBL se začaly více používat karbapenemy. Ty patří do skupiny β -laktamových antibiotik, do které se řadí ještě peniciliny, cefalosporiny a monobaktamy. Tato skupina inhibuje tvorbu buněčné stěny bakterií. Antibiotika mají větší rozsah antimikrobiální aktivity a jsou obvykle používány k léčbě infekcí způsobených zástupci z čeledi *Enterobacteriaceae* (Li *et al.*, 2023).

Rezistence kmenů CRKP vůči karbapenemům je zprostředkována třemi klíčovými mechanismy: enzymatickou degradací antibiotik pomocí karbapenemáz tříd A, B a D, zvýšenou aktivitou efluxních pump a poruchou permeability vnější membrány způsobenou mutacemi v porinových proteinech OmpK35 a OmpK36 (Mohammadpour *et al.*, 2025). Dalším mechanismem vzniku rezistence na karbapenemy může být změna proteinu vázající penicilin v buněčné stěně, dále snížená propustnost membrány, anebo zvýšená exprese efluxní pumpy (Tompkins a van Duin, 2021). V klinické studii, která byla provedena od července 2021 do května 2022 v Číně zmiňují, že 73,90 % kmenů neslo gen *bla_{KPC-2}*, který byl dominantní pro karbapenem rezistentní hvKP i karbapenem rezistentní non-hvKP (Li *et al.*, 2023).

Karbapenemy jsou jedny z β -laktamových antibiotik a bývají velmi účinné v léčbě proti bakteriím produkujících ESBL. Strukturně jsou podobné penicilinům a cefalosporinům. Jejich působení je založeno na potlačení proteinů vázajících penicilin (PBP), tím naruší bakteriální stěnu a zničí bakterii osmotickým tlakem (Mohammadpour *et al.*, 2025). U infekcí způsobených *K. pneumoniae* jsou účinné hlavně karbapenemy imipenem a meropenem (Mohammadpour *et al.*, 2025). Využívány jsou zejména pro léčbu invazivních a život ohrožujících infekcí z důvodu jejich účinku, který je nezávislý na koncentraci. Působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, dokonce i proti anaerobům (Codjoe a Donkor, 2018).

5.1 Karbapenemázy

Patří mezi tzv. β -laktamové antimikrobiální činidla. Enzymy hydrolyzují β -laktamový kruh a tím inhibují působení antimikrobiálních látek. Jsou nejběžněji klasifikovány do čtyř tříd A, B, C a D, které byly navrženy podle Amblera (Karampatakis *et al.*, 2023).

5.1.1 Karbapenemázy třídy A

Karbapenemázy třídy A klasifikovány podle Amblera využívají k hydrolýze β -laktamových antibiotik serinový zbytek. Do této skupiny patří geny kódující enzymy, kterými jsou *bla_{KPC}*,

bla_{NMC}/bla_{IMI} a *bla_{SME}*, přičemž nejčastěji detekovaným zástupcem je gen *bla_{KPC}*. (Tompkins a van Duin, 2021). Tento typ karbapenemáz je kódován chromozomálně, plazmidem nebo kombinací obou. Karbapenemázy této třídy dokáží snižovat citlivost na imipenem pro bakterie, které byly citlivé a jsou schopné hydrolyzovat velké množství β -laktamových antibiotik i karbapenemů (Aurilio *et al.*, 2022).

5.1.2 Karbapenemázy třídy B

Enzymy karbapenemáz třídy B představují klinicky významnou skupinu β -laktamáz. Na základě svých strukturálních a funkčních vlastností se dělí do tří podtříd: B1, B2 a B3 (Aurilio *et al.*, 2022). Tato skupina enzymů se řadí výhradně do třídy β -laktamáz a hydrolyzuje karbapenemy. Hydrolyza spočívá v interakci β -laktamových léčiv s ionty zinku v aktivním místě enzymu. Podléhají inhibici kyselinou ethylendiamintetraoctovou (EDTA), chelátorem Zn^{2+} , a dalšími dvojmocnými kationty (Codjoe a Donkor, 2018). Jsou nazývané jako metalo- β -laktamázy a obvykle se nachází v plazmidových vektorech. Nejvýznamnějšími zástupci jsou metalo- β -laktamáza z Nového Dílí (NDM), veronská integron kódovaná metalo- β -laktamáza (VIM) a imipenemáza (IMP) (Caliskan-Aydogan *et al.*, 2023). NMD-geny se typicky vyskytují u *K. pneumoniae* a *Escherichia coli* (*E. coli*). U zástupců čeledi *Enterobacteriaceae* bylo v této studii identifikováno přes 18 typů karbapenemáz IMP a druh VIM se u této čeledi vyskytuje zřídka (Codjoe a Donkor, 2018).

5.1.3 Karbapenemázy třídy D

Jsou to enzymy, které mají ve své molekule serin. Mají vysokou heterogenitu ve struktuře a v biochemických vlastnostech. Jejich působení se podobá karbapenemázám, ale mají nižší hydrolytickou kapacitu (Karampatakis *et al.*, 2023). Bývají špatně inhibované EDTA a kyselinou klavulanovou. Primárně se nachází u nefermentujících mikroorganismů. Karbapenemázy OXA mají schopnost mutovat a jsou tak schopny rozšiřovat spektrum své aktivity. Bakterie produkující OXA-48 jsou velmi obtížně identifikovatelné kvůli jejich bodovým mutacím s ESBL (Codjoe a Donkor, 2018). První identifikace enzymu typu OXA-48 byla u kmene *K. pneumoniae* v Turecku roku 2001. Do roku 2022 bylo hlášeno až 30 variant podobných typu OXA-48 u *Enterobacterales*. Typ OXA-48 primárně hydrolyzuje peniciliny na vysoké úrovni, zatímco karbapenemy hydrolyzuje jen na nízké úrovni. Zajímavé naopak je, že OXA-48 má nejvyšší známou katalytickou účinnost proti imipenemu (Dabos *et al.*, 2022). Další velmi známá oxacilináza z třídy D je OXA-181. Oba typy enzymů OXA-48 a OXA 181 mají karbapenemázovou aktivitu, ale jejich hydrolytická aktivita je slabá (Han *et al.*, 2022).

5.2 Geny rezistence

Horizontální přenos genů (HGT) představuje klíčový mechanismus šíření antibiotické rezistence napříč bakteriálními populacemi. Na rozdíl od vertikálního přenosu, při kterém dochází k předávání genetické informace z rodičovských buněk na potomstvo, umožňuje HGT výměnu genetického materiálu mezi různými bakteriálními druhy nebo kmeny. Tento proces výrazně urychluje šíření a získávání genů podmiňujících antibiotickou rezistenci, čímž představuje závažnou hrozbu pro účinnost antimikrobiální terapie i pro veřejné zdraví. Jedním z hlavních mechanismů horizontálního přenosu je konjugace, která zahrnuje přímý přenos genetického materiálu mezi dárcovskou a příjemcovou buňkou prostřednictvím fyzického kontaktu. Tento proces je zprostředkován konjugativními plazmidy, extrachromozomálními molekulami DNA, které jsou schopné jak sebeplicace, tak přenosu mezi bakteriemi. Konjugativní plazmidy často nesou geny odpovědné za rezistenci, například geny kódující beta-laktamázy, efluxní pumpy nebo enzymy modifikující cílové struktury antibiotik (Branda a Scarpa, 2024).

Horizontální přenos genů zahrnuje několik základních mechanismů, které umožňují výměnu genetického materiálu mezi bakteriemi a tím podporují šíření genů rezistence. Prvním objeveným mechanismem byla přirozená transformace (také označovaná jako přirozená kompetence), popsána již v roce 1928. Transformace spočívá v příjmu a začlenění exogenní (vnější) nahé DNA z prostředí do genomu kompetentních přijímajících bakterií. Tento genetický materiál může být buď trvale integrován do bakteriálního chromozomu pomocí homologní rekombinace, nebo využit jako zdroj živin, čímž bakterie obchází nutnost *de novo* syntézy nukleotidů. Na rozdíl od konjugace a transdukce je tento proces zcela závislý pouze na příjemci.

Dalším významným mechanismem je transdukce, při níž je přenos DNA mezi bakteriemi zprostředkován bakteriofágy. Tyto viry, přirození predátoři bakterií, jsou všudypřítomní v přírodním prostředí a vyznačují se vysokou stabilitou a delší perzistencí oproti bakteriím. Díky těmto vlastnostem mohou účinně přenášet genetický materiál mezi různými bakteriálními hostiteli.

Nejvýznamnějším a nejrozšířenějším mechanismem HGT je však konjugace. Tento proces umožňuje přímý přenos genetického materiálu mezi dárcovskou a příjemcovou buňkou prostřednictvím fyzického kontaktu. Konjugace usnadňuje přenos genů podmiňujících antibiotickou rezistenci, odolnost vůči těžkým kovům, virulenci a dalších adaptivních znaků.

Probíhá výrazně rychleji v bakteriálních biofilmech než v planktonních (volně plovoucích) kulturách. Na rozdíl od transdukce a transformace je konjugace založena na vytvoření pářícího páru mezi buňkami. Tento kontakt je zprostředkován konjugativními pily u gramnegativních bakterií, což odráží zásadní rozdíly ve struktuře jejich buněčných stěn (Michaelis a Grohmann, 2023)

5.2.1 Gen rezistence *bla_{KPC}*

Jsou to kódované geny, které jsou lemované sekvencemi souvisejícími s transposomy a nachází se na přenosných plazmidech, tím je napomáháno k rychlému šíření (Hindiyeh *et al.*, 2008). Plazmid nesoucí gen *bla_{KPC}* usnadňuje přenos tohoto genu na jiné kmeny *K. pneumoniae* pomocí transpozomu (Zhu *et al.*, 2024). Geny nesoucí *bla_{KPC}* jsou schopny způsobit infekci třemi mechanismy. Jsou to genetická transpozice genu *bla_{KPC}* zprostředkovaná malými mobilními genetickými prvky, horizontální přenos plazmidu nesoucího *bla_{KPC}* s klonálním šířením kmenů CRKP nesoucích *bla_{KPC}*. První plazmid, který nesl gen *bla_{KPC}* je označen jako pKpQIL (Yang *et al.*, 2021).

5.2.2 Geny rezistence *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}* a *bla_{OXA}*

Mezi dalšími geny karbapenemázy, které byly identifikovány u *K. pneumoniae*, patří *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}* a *bla_{OXA}*. Jejich přítomnost může vést k rozvoji rozsáhlé rezistence mezi enterobakteriemi, což zásadně omezuje možnosti léčby běžně používanými antibiotiky. Následkem toho je infekce nejen obtížně léčitelná, ale často je spojena i s vysokou mortalitou (Li *et al.*, 2023). Jako aktivní místo je označováno místo, které se vyznačuje jedním nebo dvěma ionty. Tyto enzymy katalyzují hydrolýzu β-laktamových antibiotik. Gen *bla_{NDM}* byl detekován v nemocničním odpadu v řadě zemí, včetně Číny a států Evropy. Tento gen je známý svou schopností indukovat rezistenci vůči většině běžně používaných antibiotik a díky lokalizaci na plazmidech dochází k jeho efektivnímu a rychlému šíření mezi bakteriemi (Zhu *et al.*, 2024). Gen *bla_{NDM}* byl původně identifikován v Indii, odkud se následně rozšířil do celého světa a stal se častějším zejména u kmenů karbapenem rezistentní hypervirulentní *Klebsiella pneumoniae* (CR-hvKP). V posledních letech byla zaznamenána rostoucí incidence infekcí spojených s genem *bla_{NDM}*, včetně propuknutí nákazy v oblasti Pavie v Itálii (Lei *et al.*, 2024).

5.3 Nekarbapenemázové mechanismy

Ke karbapenemové rezistenci nemusí docházet jen produkcí karbapenemáz, dalším mechanismem je změna porinů vnější membrány. Poriny OmpK35 a OmpK36, které představují hlavní transportní kanály u *K. pneumoniae*, umožňují průnik živin i farmakologicky

aktivních molekul, jako jsou inhibitory β -laktamových antibiotik a β -laktamáz, do nitra bakteriální buňky. Ztráta porinu OmpK35 u kmenů produkujících ESBL může představovat jeden z mechanismů, kterým bakterie získávají vlastnosti vedoucí k antimikrobiální rezistenci. Ke ztrátě porinů OmpK35 a OmpK36 může dojít více způsoby, jako jsou bodové mutace, substituce aminokyselin nebo inserce transponovatelných prvků do kódujících sekvencí. Ztráta porinů byla rovněž zaznamenána u kmenů *K. pneumoniae* rezistentních na karbapenemy, a to jak u izolátů nesoucích geny kódující karbapenemázy typu *bla_{OXA-48}*, *bla_{NDM}* a geny neprodukující karbapenemázy (Gogoi *et al.*, 2023). Na základě studie autorů Brunson *et al.* (2019) je patrné, že odstranění jednoho porinu souvisí s nižší produkcí pouzdra, zvýšeným obsahem lipopolysacharidu a zvýšenou expresí kompenzačních porinových genů. Naopak, potlačení exprese OmpK35 i OmpK36 vedlo k výraznému zvýšení produkce kapslí, což pravděpodobně umožnilo kmenům uniknout fagocytóze a potlačit baktericidní odpověď makrofágů, která následně zvyšuje přežití bakterií. Dále vývoj kmenů se ztrátou porinů zahrnuje kumulativní změny v expresi několika virulentních faktorů, které podporují přežití bakterií u hostitele léčeného antibiotiky. Při kontaktu s makrofágy byla zaznamenána zvýšená produkce pouzdra a dalších faktorů virulence, které přímo korelují s vyšší schopností *K. pneumoniae* přežít fagocytózu. U *K. pneumoniae* bylo zjištěno, že kmeny postrádající poriny OmpK35 a OmpK36 exprimují alternativní poriny.

Rezistence na karbapenemy může být způsobena i zvýšenou expresí efluxních pump. Kombinace efluxních pump a porinové inaktivace často vykazuje synergii s nadprodukcí ESBL nebo AmpC β -laktamáz, což přispívá k vyšší úrovni rezistence vůči β -laktamovým antibiotikům (Lan *et al.*, 2021).

6. Výskyt

Organizace jako Světová zdravotnická organizace (WHO) a Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) dlouhodobě sledují výskyt těchto rezistentních kmenů a varují před jejich rychlým šířením v nemocnicích i komunitním prostředí. V České republice hraje klíčovou roli v monitorování rezistentních kmenů Státní zdravotní ústav (SZÚ), který prostřednictvím Národní referenční laboratoře pro antibiotika provádí konfirmaci a typizaci kmenů zasílaných mikrobiologickými laboratořemi. Tento aktivní dozor umožňuje sledovat trendy rezistence.

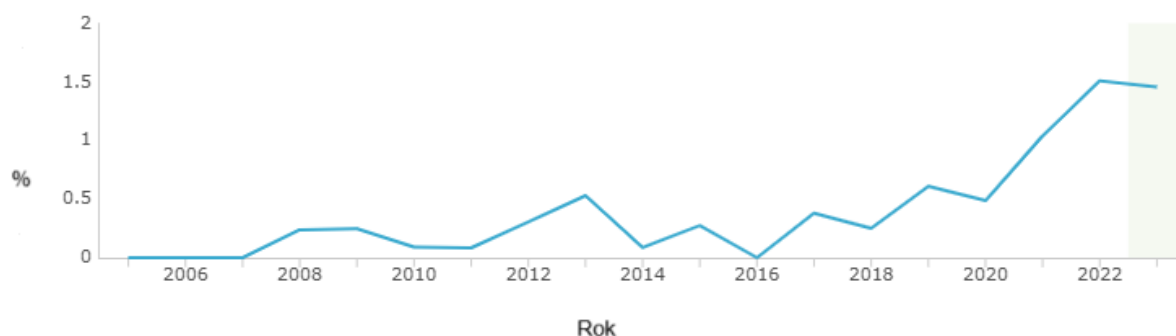
Z posledních dat zveřejněných Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu (ECDC) jsou bakterie z řádu *Enterobacterales* rezistentní na karbapenemy velkou hrozbou a od roku 2019 dochází k zvýšení jejich výskytu. Ve 23 členských státech Evropské Unie (EU) je hlášen vysoký výskyt infekcí krevního řečiště způsobených *K. pneumoniae* rezistentní na karbapenemy. V období od roku 2019–2023 byly pozorovány výrazně rostoucí národní trendy v procentech rezistence na karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* pro Belgie, Českou republiku, Bulharsko, Chorvatsko, Estonsko, Maďarsko, Německo, Polsko, Slovensko, Rumunsko, Švédsko a Slovinsko. Genomické sledování karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* ukázalo, že největší riziko v evropských zemích je šíření vysoce rizikových linií *K. pneumoniae* nesoucí karbapenemázové geny v rámci akutní péče v nemocnicích. V roce 2019 byly v 36 evropských zemích detekovány nejčastěji tyto geny rezistence na karbapenemy *bla_{KPC}*, *bla_{OXA-48}*, a *bla_{NMD}*. Od roku 2019 se však předpokládá, že se data budou lišit. ECDC uvádí, že existují zprávy o rostoucí detekci dvou genů rezistence pro karbapenemázy, a to *bla_{OXA-48}* a *bla_{NMD}* v evropských zemích.

V České republice u *K. pneumoniae* rezistentní na karbapenemy došlo ke zhoršení o 189 % u infekcí krevního řečiště. Incidence na 100 000 obyvatel stoupla z 0,09 v roce 2019 na 0,26 v roce 2023. Tabulka 1 dokumentuje výskyt infekcí krevního řečiště v členských státech EU způsobených karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* z roku 2019. V tabulce 1 můžeme vidět doporučení o kolik procent bychom se měli zlepšit do roku 2030 ve výskytu infekcí krevního řečiště. Je zapotřebí zaujmout určitá vnitrostátní opatření k dosažení tohoto cíle. Měl by se posílit dohled, kontrola kvality, zajištění kontroly infekcí, nemocniční hygiena a více školicích aktivit. Dalším možným doporučením je rozvíjet a následně provádět imunizační programy a přijmout opatření k prevenci nemocí, čímž můžeme předcházet právě očkováním. Státy jsou vybízeny k přizpůsobení léčby běžných infekcí a perioperační profylaxe a to tak, že mají respektovat osvědčené postupy a optimalizovat používání antimikrobiálních látek.

Tabulka 1. Prevalence infekcí krevního řečiště způsobených karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* (převzato z ECDC, 2025)

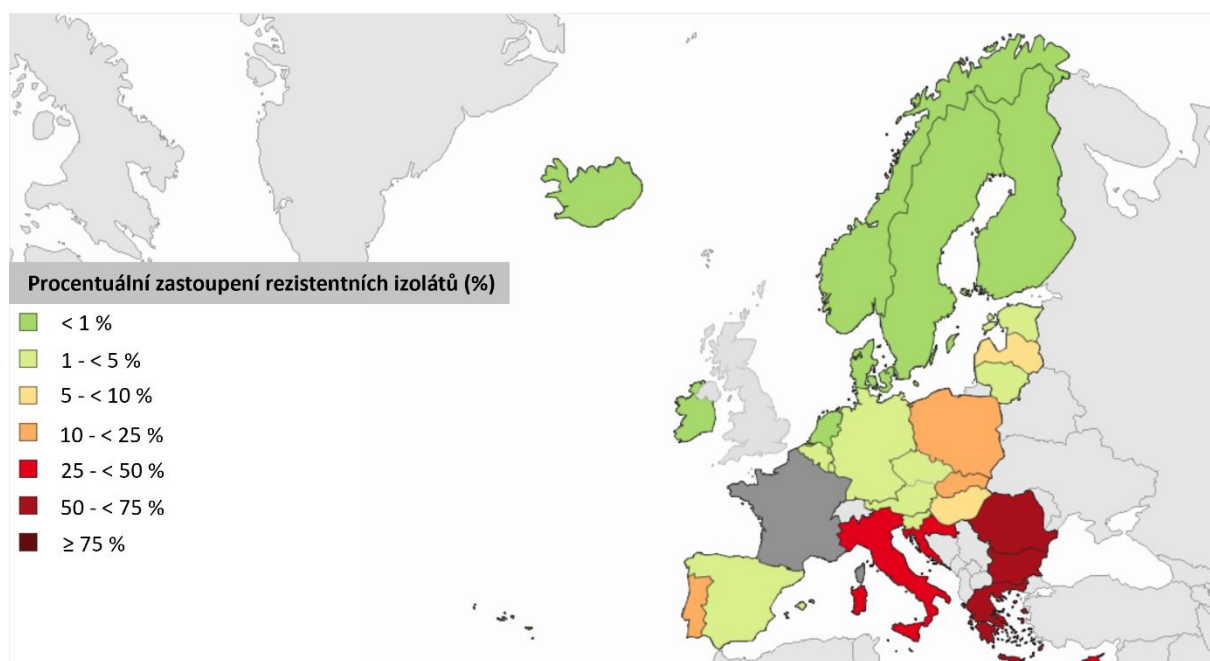
členský stát	Výskyt infekcí krevního řečiště <i>Klebsiella pneumoniae</i> rezistentních na karbapenem () (počet na 100 000 obyvatel) v roce 2019	Doporučené snížení cíle do roku 2030
EE	0,00	0 %
LV	0,00	0 %
NL	0,02	0 %
SE	0,03	0 %
SI	0,05	2 %
FI	0,06	2 %
DK	0,07	2 %
CZ	0,09	2 %
HU	0,09	2 %
TJ	0,11	2 %
LU	0,16	2 %
DE	0,20	2 %
NA	0,20	2 %
FR	0,22	2 %
BÝT	0,27	2 %
SK	0,52	4 %
LT	0,54	4 %
ES	0,76	4 %
HR	1,20	4 %
PL	1,38	4 %
MT	2,13	4 %
BG	2,29	4 %
CY	2,61	5 %
PT	2,93	5 %
RO	7,12	5 %
TO	8,51	5 %
EL	13,05	5 %

Vývoj procentuálního výskytu karbapenem rezistentních kmenů *K. pneumoniae* v České republice v letech 2005 až 2023 ukazuje postupný nárůst rezistence. Jak je patrné z grafu 1., v období mezi lety 2005 až 2015 byla míra rezistence relativně nízká, většinou pod 0,5 %. Od roku 2016 dochází k postupnému nárůstu, přičemž výraznější vzestup je patrný zejména od roku 2019. Nejvyšší hodnoty byly dosaženy v letech 2022 a 2023, kdy procento rezistentních kmenů dosáhlo přibližně 1,5 %. Tyto výsledky naznačují, že problematika karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* v České republice začíná nabývat na významu a vyžaduje zvýšenou pozornost.



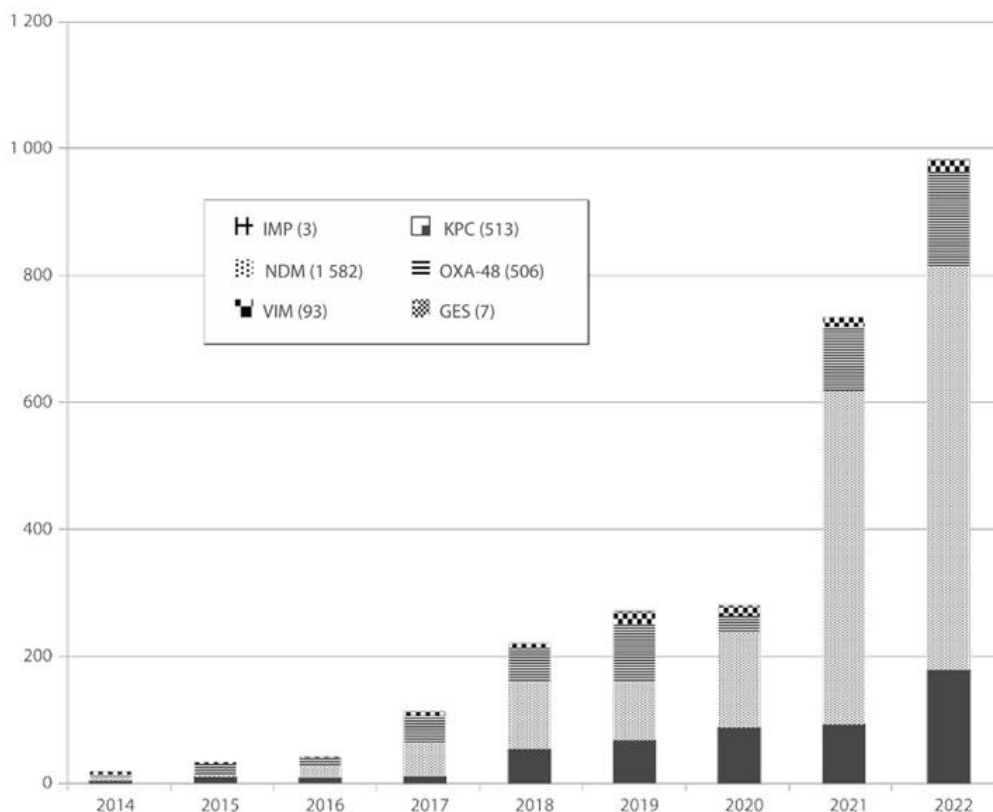
Graf 1. Procentuální výskyt karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* v České republice (převzato a upraveno z ECDC, 2025)

Tato skutečnost je podpořena také mapou na obrázku 4. znázorňující rozšíření karbapenem rezistentních kmenů *K. pneumoniae* v Evropě. Česká republika je na mapě zařazena do kategorie 5–10 % rezistentních kmenů, což je střední hodnota ve srovnání s ostatními evropskými státy. Nejnižší procento rezistence (<1 %) je patrné ve skandinávských zemích a některých západoevropských státech, zatímco nejvyšší míry rezistence (nad 50 %) jsou zaznamenány v zemích jihovýchodní Evropy, jako je například Itálie, Řecko a části Balkánu. Tento evropský kontext ukazuje, že Česká republika se v problematice rezistence nachází přibližně uprostřed, avšak s potenciálním rizikem dalšího zhoršování situace.



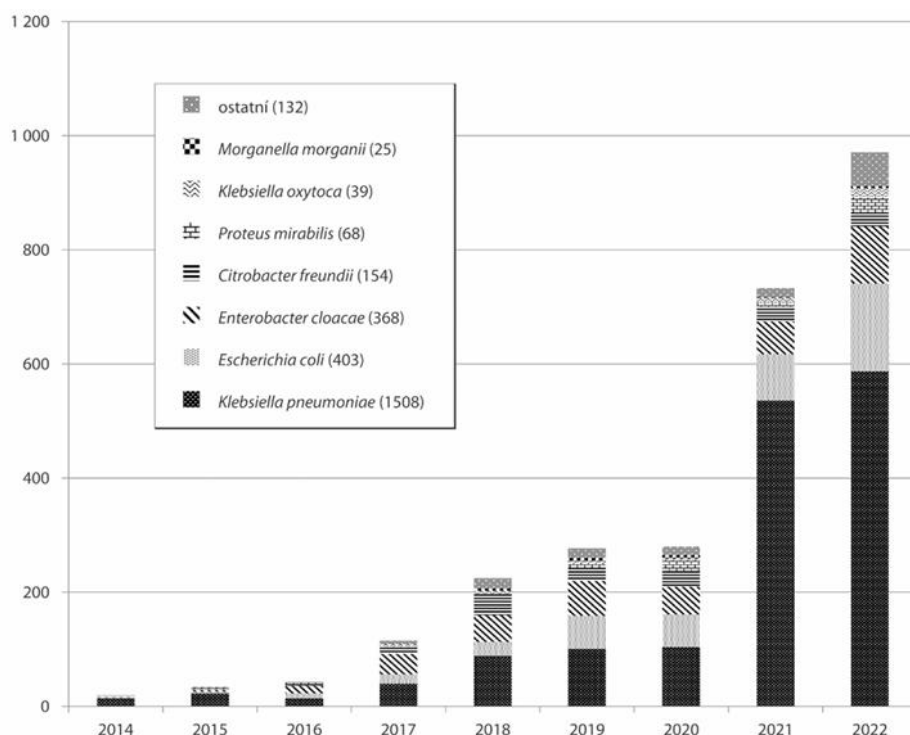
Obrázek 4. Mapa Evropy s procentuálním výskytem kmenů karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* (převzato z ECDC, 2025)

V České republice je monitoring karbapenemáz prováděn od roku 2012. Mikrobiologické laboratoře zasílají kmeny enterobakterií, u kterých je podezření na produkci karbapenemázy, do Národní referenční laboratoře nebo do laboratoře antibiotické rezistence a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii Biomedicínského centra LF UK v Plzni. Toto probíhá v souladu s metodickým pokynem ke kontrole výskytu importovaných případů kolonizace nebo infekce způsobené enterobakterií produkující karbapenemázu. Vyšetřují se nejvýznamnější geny kódující karbapenemázy, kterými jsou *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{KPC}*, *bla_{OXA-48-like}*, *bla_{NDM}*, *bla_{GES}* a *bla_{IMI}*. Od roku 2014 došlo k nárůstu zachycených karbapenemáz v České republice viz graf 2.



Graf 2. Výskyt různých druhů karbapenemáz zachycených u enterobakterií v letech 2014–2022 v České republice (převzato ze SZÚ, 2024)

V roce 2020 bylo 37 % ze všech zachycených karbapenemáz u enterobakterií. V roce 2021 došlo k výraznému nárůstu výskytu *Klebsiella pneumoniae*, která tvořila 73,1 % všech zachycených karbapenemáz. Je však důležité zohlednit, že v roce 2020 byl celkový počet detekovaných enterobakterií produkujících karbapenemázu výrazně nižší. Následující graf 3 zobrazuje zastoupení jednotlivých bakterií produkujících karbapenemázu, včetně *K. pneumoniae*. Z grafu vyplývá, že *K. pneumoniae* je v porovnání s ostatními bakteriemi nejvíce zastoupená.

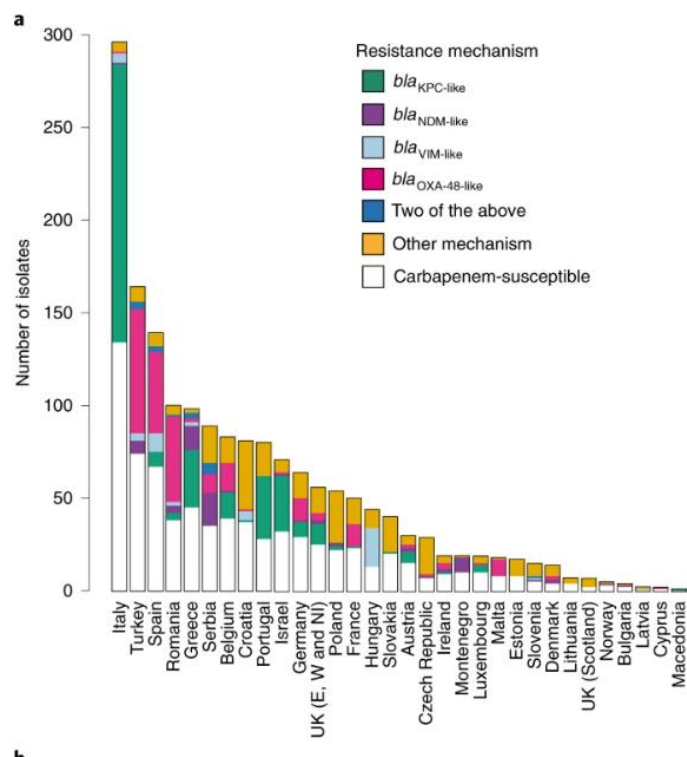


Graf 3. Výskyt jednotlivých enterobakterií produkující karbapenemázy v letech 2014-2022 v České republice (převzato ze SZÚ, 2024)

Grundmann *et al.* (2017) prováděli detekci karbapenemáz u *K. pneumoniae* v Evropě. Odběr vzorků probíhal po dobu šesti měsíců, od 1. listopadu 2013 do 30. dubna 2014. V tomto období bylo každému sběrnému místu zadáno, aby shromáždilo prvních deset po sobě jdoucích primárních kmenů *K. pneumoniae* získaných z klinických vzorků jednotlivých pacientů, u nichž lokální rutinní testování prokázalo rezistenci vůči alespoň jednomu karbapenemu (imipenemu, meropenemu nebo ertapenemu). Do studie byly zařazeny všechny typy klinických vzorků s výjimkou vzorků stolice. Pro detekci karbapenemáz byly použity PCR zaměřené na čtyři hlavní skupiny genů: *K. pneumoniae* karbapenemáza (KPC), New Delhi metalo- β -laktamáza (NDM), oxacilináza-48 (OXA-48-like) a Verona integronem kódovaná metalo- β -laktamáza (VIM). Fenotypové potvrzení produkce karbapenemázy bylo provedeno pomocí testů synergie dvojitého disku, testů kombinovaného disku a testu Carba NP. Následující tabulka 1 v příloze 1 udává přehled o šíření různých typů karbapenemáz produkovaných *K. pneumoniae*. Data jsou rozdělena dle jednotlivých zemí a ukazují nám značné rozdíly v počtu případů a zastoupení jednotlivých typů enzymů. Ze studie tedy vyplývá, že Itálie, Řecko a Turecko mají nejvyšší počet potvrzených kmenů *K. pneumoniae* produkujících karbapenemázy ze zapojených zemí Evropy. Nejčastěji byla detekována karbapenemáza typu KPC, která dominovala zejména v Itálii, dále byla významně zastoupena i v Řecku a Polsku. Enzymy OXA-48-like byly

zastoupeny nejčastěji v Turecku a typy enzymu NDM a VIM byly zaznamenány v Německu, Rumunsku, Portugalsku a Španělsku.

Ve studii David *et al.* (2019) bylo provedeno sekvenování genomu u 1717 klinických kmenů pocházejících z 244 nemocnic ve 32 zemích. Z toho bylo 773 izolátů citlivých na karbapenemy, zatímco zbývajících 944 vykazovalo rezistenci. Jak vyplývá z grafu, v České republice byl u kmenů detekován gen typu *bla_{OXA-48-like}*. Ostatní kmeny rezistentní na karbapenemy vykazovaly odlišné mechanismy rezistence. Nejvyšší počet rezistentních kmenů byl zaznamenán v Itálii, Turecku a Španělsku, kde dominuje přítomnost genu *bla_{KPC-like}*. V několika dalších zemích, jako jsou Rumunsko, Řecko nebo Srbsko, je patrný také významný výskyt genů *bla_{OXA-48-like}* a *bla_{NDM-like}*. V České republice je množství rezistentních kmenů v porovnání s těmito zeměmi výrazně nižší, přičemž většina kmenů byla karbapenem-senzitivní, což je vidět na grafu 4. Při interpretaci těchto výsledků je však nutné zohlednit i celkový počet testovaných vzorků v jednotlivých zemích. Nižší počet kmenů v České republice může odrážet menší rozsah sběru dat.



Graf 4. Výskyt genů kódujících karbapenemázy u *K. pneumoniae* napříč evropskými státy (převzato a upraveno dle David *et al.*, 2019)

7. Léčba

Dříve lidé umírali na těžké bakteriální infekce, to se ovšem změnilo s příchodem antibiotické léčby. Antibiotika tak zachránila miliony lidí po celém světě. Později vznikl fenomén zvaný antibiotická nebo antimikrobiální rezistence, který může způsobit velký problém (Gordillo Antamirano *et al.*, 2021). Z důvodu přibývajících rezistencí je nutností začít hledat látky, které by mohly být účinné proti rezistentním kmenům (Raza *et al.*, 2024).

7.1 Možnosti antibiotické léčby

Novou kombinací léčiva je ceftazidim/avibaktam. Ceftazidim je β -laktamové antibiotikum a avibaktam je β -laktamázový inhibitor s aktivitou proti β -laktamázám Amblerovi klasifikační třídy A, C a některým β -laktamázám třídy D (Lei *et al.*, 2024). Je to kombinace cefalosporinů třetí generace s inhibitorem β -laktamáz. Aktivní složka je hlavně ceftazidim, který se váže na protein vázající penicilin, čímž inhibuje syntézu buněčné stěny. Avibaktam je více specifický, jelikož poskytuje ochranu před určitými β -laktamázami. Je to inhibitor β -laktamáz druhé generace a řadí se do skupiny derivátů diazabicyklooktanu. Vnímavost bakterií řazených mezi běžné *Enterobacterales* je *in vitro* vysoká (Lee *et al.*, 2022). Avibaktam je inhibitor β -laktamázy a je reverzibilně navázán na serin- β -laktamázy. Z tohoto důvodu je aktivní proti většině karbapenemáz jako je např.: OXA-48, ale je neaktivní proti producentům metalo- β -laktamázy. Tento problém se vyřešil právě kombinací antibiotik ceftazidim-avibaktam a aztreonam. Právě avibaktam pomáhá aztreonamu zůstat aktivní, díky tomu že inhibuje serinové karbapenemázy (Chiotos *et al.*, 2020).

Cefepim/zidebaktam je kombinací cefalosporinů čtvrté generace s inhibitorem β -laktamázy. Tato kombinace je účinná ke značné části *Enterobacterales* a to i rezistentních na karbapenemy. Účinně působí proti bakteriím, které produkují karbapenemázy, metalo- β -laktamázy a karbapenemázám podobným OXA-48 (Lee *et al.*, 2022). Cefepim/zidebaktam obsahuje bicykloacylhydrazidovou složku. Zidebaktam inhibuje β -laktamázy a má vnitřní antibakteriální aktivitu. Zidebaktam je schopen ochránit cefepim proti hydrolýze β -laktamázami, tím dochází rozšíření antibakteriální aktivity (Thomson *et al.*, 2019).

Kolistin a tigecyklin jsou považovány za možnost léčby poslední linie a jejich úspěšnost spočívá především v kombinované terapii. Nevýhodou kolistinu je, že způsobuje nefrotoxicitu a existuje velká pravděpodobnost vzniku rezistence na kolistin, která se u karbapenem rezistentní *K. pneumoniae* rozvíjí rychle (Opoku-Temeng *et al.*, 2019).

Dalším možným řešením může být využití polymyxinů, které představují terapeutickou možnost poslední volby při léčbě onemocnění způsobených rezistentními gramnegativními bakteriemi. Mezi klinicky dostupné polymyxiny patří polymyxin B a polymyxin E (také známý jako kolistin), které se využívají především při léčbě infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními organismy, kdy selhávají jiné antibiotické terapie. Kombinace polymyxinu B s minocyklinem nebo rifampicinem se ukázala jako účinná proti kmenům *K. pneumoniae* produkujícím karbapenemázy typu NDM-1 a OXA-48. (Lei *et al.*, 2024).

7.2 Antimikrobiální peptidy

Antimikrobiální peptidy (AMP) jsou biomolekuly, které jsou produkovány během vrozené imunity živými organismy a mají antibakteriální, antiparazitické, antibiofilmové a další účinky (Raza *et al.*, 2024). Jsou složené většinou z 2–50 aminokyselin a jejich antimikrobiální působení vzniká interakcí s bakteriální membránou. Dojde k narušení membrány a fyziologických procesů, které se pojí s membránou (Liu *et al.*, 2024). Momentálně je testováno několik druhů antimikrobiálních peptidů a zjistilo se, že různé peptidy mohou mít i více cílů. Antimikrobiální peptidy jsou schopny brzdit buněčné dělení a biogenezi vnější membrány (Raza *et al.*, 2024). Existuje více druhů AMP, které jsou rozděleny na základě původu. Antimikrobiální peptidy živočišného původu jsou široce rozšířené (hmyz, savci a obojživelníci) mohou produkovat velké množství látek s antimikrobiálním účinkem. Dělí se do tří kategorií podle složení a struktury (lineární peptidy se strukturou α -helixu, β -listované globulárně strukturované peptidy a strukturované peptidy, které obsahují specifické aminokyselinové zbytky). AMP obojživelníků jsou účinné a bezpečné, což se ukázalo při rozsáhlém studování, a proto byly úspěšně aplikovány v klinické praxi. Další AMP mohou být rostlinného původu a jsou brány jako obranný mechanismus rostlin. Dělí se na thioniny, defensiny, heveiny, proteiny přenosu lipidů, snakiny a uzly. Posledním typem jsou AMP, které jsou odvozené od mikroorganismů (Ji *et al.*, 2024). Imunomodulační aktivita AMP zahrnuje různé imunitní reakce. Defensiny jsou produkovány lymfocyty, neutrofily a epiteliální buňky sliznic a kůže. Histatiny mají velký obsah aminokyselin a byly vyizolovány z lidských příušních žláz. Mají antifungální a antimikrobiální vlastnosti. V nízkých hladinách jsou v epiteliálních buňkách, na povrchu kůže a sliznic exprimovány katelicidiny. Mají antimikrobiální účinek, jak na bakterie, tak i na houby, parazity a obalené viry. Mohou působit na intracelulární procesy i na integritu membrány (Talapko *et al.*, 2022).

Antimikrobiální peptidy, které narušují cytoplazmatickou membránu potlačují syntézu prekurzorů (lipid II) buněčné stěny a způsobují tím inhibici tvorby buněčné stěny. V podstatě je inhibován transport peptidoglykanu a tím je nestabilní buněčná stěna. Některé AMP jsou schopné cílit na peptidoglykanové řetězce, což způsobí změnu struktury a funkce buněčné stěny. U gramnegativních bakterií může s AMP interagovat vnější membrána a zvýšit tím její permeabilitu (Ji *et al.*, 2024).

Opačný účinek mají nemembranolytické AMP, které působí na DNA, RNA a proteiny bakteriální buňky a tím dochází k narušení funkce (Zhu *et al.*, 2024). AMP mohou procházet do buňky pomocí defektů v membráně tzv. kruhového porušení. AMP tohoto typu dokážou inhibovat syntézu DNA, RNA a jiných molekul. Dále mohou narušovat proces buněčného dýchání, narušit enzymy a poškodit opravné dráhy nukleových kyselin. Určitými způsoby dokáže AMP narušit syntézu proteinů, které jsou důležité pro správnou funkci bakterie. AMP tímto působí proti růstu bakterie a dochází k její dysfunkci. Konkrétně antimikrobiální peptidy s označením Bac5 a Bac7 inhibují syntézu proteinů a RNA a též působí i na buněčné dýchání u *K. pneumoniae* (Ji *et al.*, 2024).

Další nadějnou kombinací je kombinace antimikrobiální peptidu s antibiotikem. Tato kombinace by mohla zvýšit antimikrobiální aktivitu a snížit toxicitu použitých látek v závislosti na dávce. Do popředí se dostává také využití umělé inteligence, která by mohla pomoci v designu peptidů. Veliký zájem je i o využití peptidomimetické technologie a také využití nanočástic a různých hydrogelů k zvýšení účinnosti a bezpečnosti (Ho *et al.*, 2025).

7.3 Fágová terapie

Kvůli zvýšené odolnosti k antibiotikům se začala rozvíjet fágová terapie, která je slibným řešením pro léčbu infekcí způsobených bakterií rezistentní na různá léčiva (Tompkins a van Duin, 2021). Kvůli neschopnosti se replikovat mimo hostitelskou buňku musí využít replikační aparát hostitele. Nejběžnějším typem jsou fágy s ocasem dvouřetězcové DNA, která je zapouzdřená v kapsidě a ta je připojena k ocasu (Strathdee *et al.*, 2023). Fágy jsou schopny cílit na složky buněčné stěny, vnější membrány nebo na integrální membránové proteiny (Gordillo Antamirano *et al.*, 2021). Bylo zjištěno, že fágová terapie dokáže zacílit na bakterie i bez porušení doprovodné mikroflóry (Zhu *et al.*, 2024). Interakce fága a imunitního systému hostitele probíhá dvěma hlavními způsoby. Do fágové imunomodulační odpovědi spadají účinky na fagocytární buňky, interakce s T a B lymfocyty a produkce cytokinů. Dojde-li k poškození bakteriální buňky fágem, je více podporována fagocytóza makrofágů. Tímto

dochází k eliminaci bakterií. Dalším způsobem je imunogenicita, díky ní dochází k zapojení vrozených a adaptivních buněk (Singh *et al.*, 2024).

Pokud se využívají při léčbě fágy jako jediný terapeutický prostředek označujeme léčbu jako konvenční fágovou terapii. Může být využit pouze jeden fág (monofágová terapie) anebo jejich kombinace (polyfágová terapie). Polyfágová terapie může být navržena proti jednomu a více bakteriálních kmenů jednoho druhu i více druhů (Gordillo Altamirano a Barr, 2021).

V klinické studii Anand *et al.* (2019) hodnotili fágovou léčbu zápalu plic způsobenou rezistentní bakterií *K. pneumoniae*. Fág byl izolován z řeky Gangy a bylo zjištěno, že je lyticky aktivní. To znamená, že velmi efektivně ničí bakterie. Výzkum probíhal na myších, kterým byla bakterie vpravena do plic. Myši, které byly léčeny fágovou terapií měly méně závažné poškození plic a menší podíl bakterií v plicích, tento efekt byl pozorován již po 48 hodinách od podání fágové terapie. Fág, který má označení VTCCBPA43 byl proti *K. pneumoniae* účinný a nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky po podání fágové terapie.

7.4 Vakcína

Jelikož je většina infekcí, které jsou spojeny s rodem *Klebsiella* získána v nemocničním prostředí začíná se diskutovat o případné vakcíně. Dochází k rozhodování mezi dvěma povrchovými složkami, které by se mohly využít k přípravě vakcíny (Opoku-Temeng *et al.*, 2019). Uvažuje se i o vakcínách na bázi rekombinantních nebo kultivovaných proteinů, na bázi extracelulárních vezikul, genetické vakcíny na bázi ribozomů a multiepitopové vakcíny (Zhu *et al.*, 2024).

7.4.1 Vakcína na bázi lipopolysacharidu

Lipopolysacharid (LPS) pomáhá bakterii se vyhnout opsonizaci a aktivaci komplementového systému. Právě zmíněný O-antigen je potenciální cíl pro vývoj vakcíny (Opoku-Temeng *et al.*, 2019). Je totiž důležitým faktorem pro přežití po invazi do hostitele. Lipopolysacharidy představují vysoce imunogenní molekuly a jsou klíčovými faktory virulence u *K. pneumoniae*. Díky své povrchové expozici a relativně nízké variabilitě ve srovnání s polysacharidy byly vakcinační formulace založené na fragmentech LPS nebo celkovém LPS úspěšně ověřeny v různých modelech infekce. U *K. pneumoniae* bylo identifikováno 11 různých O-antigenů, což je výrazně méně ve srovnání s rozmanitostí polysacharidových struktur tvořících její kapsuli. Mezi klinicky významnými kmeny se nejčastěji vyskytují sérotypy O1, O2, O3 a O5, přičemž až 98 % izolátů spadá do sérotypů O1 až O4. Různé vakcinační formulace založené na lipopolysacharidu byly testovány v experimentálních modelech infekce *K. pneumoniae*.

LPS izolovaný z bakteriálních buněk prokázal schopnost snížit bakteriální zátěž v plicích u modelu lobární pneumonie u myši, avšak současně vykazoval pyrogenní účinek v testech tělesné teploty u králíků (Assoni *et al.*, 2021).

7.4.2 Vakcína na bázi kapsulárního polysacharidu

Kapsulární polysacharidy se u *K. pneumoniae* skládají z opakujících se sacharidových složek, které vytváří ochrannou vrstvu. Byly vyvinuty protilátky proti kapsulárnímu polysacharidu, které zvyšují schopnost fagocytózy a tím napomáhají účinné eliminaci bakterií (Opoku-Temeng *et al.*, 2019). K vytvoření vakcíny se mohou využít i bioinženýrské fágy. Vakcinační sekvence nebo antigen je klonován do jednoho z proteinů kapsidy fága (hlavního nebo doplňkového proteinu). Antigen se exprimuje na povrchu fága a je prezentován imunitnímu systému. U bakteriofágových DNA vakcín je uvnitř fága vložen speciální genetický úsek, který obsahuje návod na výrobu antigenu. Fágy jsou po podání rozpoznány antigen prezentujícími buňkami (makrofágy a dendritické buňky) a ty následně exprimují antigen a podporují adaptivní imunitní odpověď. Imunitní systém si antigen zapamatuje a dochází k tvorbě protilátek (Gordillo Altamirano a Barr, 2021).

Velmi využívané k imunizační strategii jsou proteiny. Proteiny se získávají kultivací *K. pneumoniae* anebo získané technologií rekombinantních proteinů. Protein vnější membrány OmpA je faktor virulence, tím že udržuje strukturální integritu buněčného obalu, pomáhá k adhezi k hostitelským buňkám a podílí se na tvorbě biofilmu. Rekombinantní proteiny OmpK36, OmpK17 a chimérický protein byly testovány jako potenciální vakcinační strategie u myši, přičemž jako adjuvans bylo použito nekompletní Freundovo adjuvans. Po subkutánní imunizaci všechny tři rekombinantní antigeny vyvolaly silnou produkci IgG1 protilátek, u nichž byla následně potvrzena opsonofagocytární aktivita. Navíc imunizace vedla k částečné ochraně myši při následné expozici bakteriím *K. pneumoniae* (Douradinha, 2024).

Ve výzkumu zabývajícím se přípravou vakcín byly hodnocené i složky, které se podílejí na tvorbě biofilmu. AK36 obsahuje imunodominantní epitopy proteinů vnější membrány a byla zkoumána na myších modelech systémové infekce. Imunizace vyvolala tvorbu protilátek, které byly schopny omezit tvorbu biofilmu u *K. pneumoniae* (Babu *et al.*, 2017).

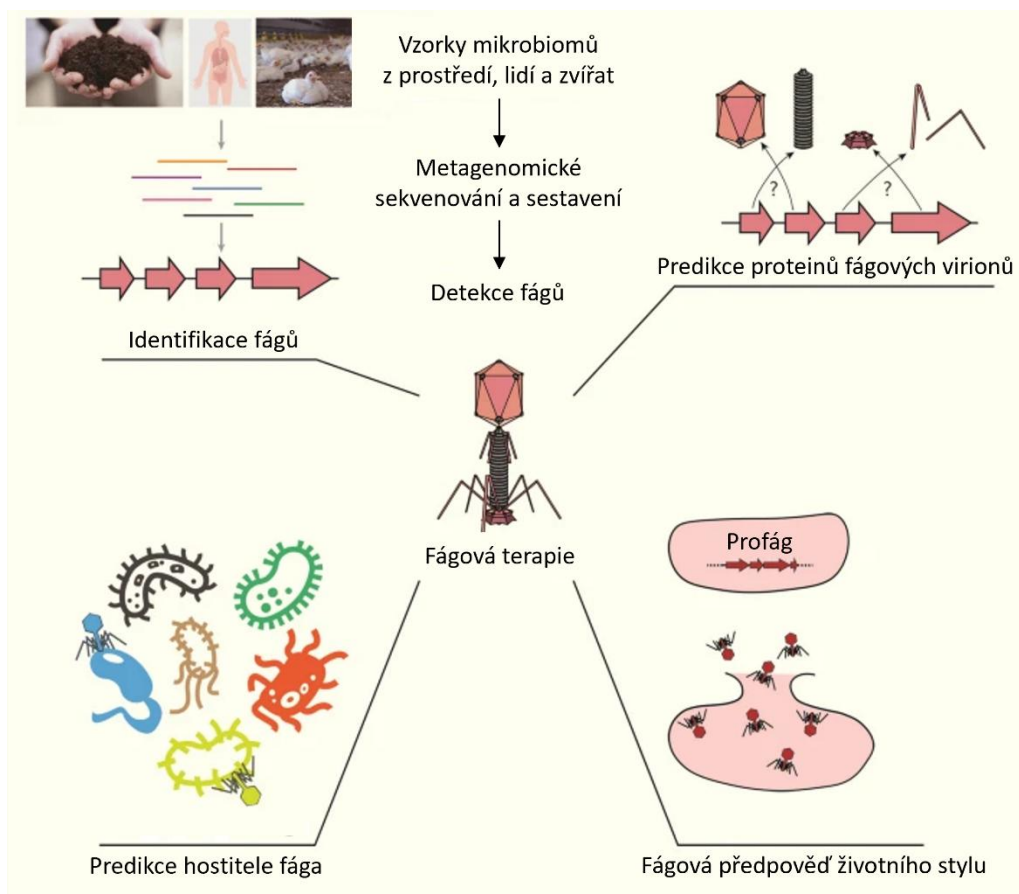
Dalším alternativním přístupem v léčbě je využití kombinace protilátka-antimikrobiální konjugáty. Zaměřují se specificky na místo infekce. V konjugátu jsou obsažené monoklonální protilátky, které se zaměřují na jedinečné bakteriální vlastnosti. Protilátky označované 17H12 a 8F12 jsou schopny vazby na pouzdro *K. pneumoniae* konkrétně na oligosacharidové epitopy.

Tímto způsobem zamezí tvorbě biofilmu, dochází k zesílení fagocytózy a intracelulární destrukce (Yu *et al.*, 2023).

7.5 Vývoj léků pomocí umělé inteligence

Umělá inteligence může pomoci v urychlení objevu nových antimikrobiálních látek. Ze sekvencí genomu by mohla, díky výpočtovým návrhům předvídat nové antimikrobiální peptidy (de la Lastra *et al.*, 2024). Pomocí hlubokých neuronových sítí byly vyvinuty nové antimikrobiální peptidy.

Bakteriofágy vykazují dva odlišné životní cykly: virulentní a lyzogenní (mírný), přičemž virulentní cyklus má zásadní význam pro využití v rámci fágové terapie. Predikce (odhadování) životního cyklu fágů je klíčová, avšak zůstává náročná, zejména u fágů získaných z metagenomických dat. K překonání této výzvy byly vyvinuty inovativní přístupy založené na umělé inteligenci. Nástroj PHACTS (nástrojová sada pro klasifikaci fágů) zavádí nový algoritmus založený na podobnosti a využívá metodu řízené klasifikace pomocí náhodného lesa (random forest), čímž umožňuje přesné zařazení fágů do kategorií virulentní nebo lyzogenní s působivou přesností 99 %. Umělá inteligence tak nachází stále širší uplatnění i při samotném vývoji fágové terapie, jak je znázorněno na obrázku 5. Ve výzkumu virových sekvencí se využívají pokročilé nástroje řízené umělou inteligencí, které usnadňují objevování, anotaci a analýzu virových sekvencí v komplexních metagenomických datech. Existuje řada nástrojů, které se uplatňují i při vývoji nových bakteriofágů. Například nástroj Seeker, založený na hlubokém učení, umožňuje detekci různých bakteriofágů, a to i v případech, kdy vykazují jen minimální sekvenční podobnost s již známými fágovými rodinami. Naopak nástroj VIBRANT využívá kombinaci strojového učení a analýzy proteinové podobnosti, čímž umožňuje autonomní detekci, anotaci a hodnocení dopadu virových elementů v metagenomických sestavách (Liu *et al.*, 2024).



Obrázek 5. Využití umělé inteligence ve vývoji fágové terapie (upraveno dle Liu et al., 2024)

Umělá inteligence nabízí inovativní přístupy i k identifikaci potenciálních antibakteriálních sloučenin a optimalizaci jejich vlastností, čímž přispívá k efektivnějšímu vývoji nových terapeutik. Vstupní data pro tyto metody mohou zahrnovat široké spektrum sloučenin, od malých molekul a peptidů až po proteiny a také experimentální údaje o jejich antibakteriální aktivitě nebo MIC. Tato data jsou následně rozdělena do trénovacích, validačních a testovacích sad a dále zpracována pomocí různých technik, jako jsou molekulární deskriptory, otisky prstů nebo obrazové reprezentace molekul.

Jednou z hlavních oblastí využití AI v objevování léčiv je virtuální screening. V tomto procesu algoritmy strojového učení analyzují rozsáhlé databáze chemických sloučenin s cílem identifikovat molekuly s potenciální antibakteriální aktivitou. Na základě školení na známých antibakteriálních látkách a jejich strukturních charakteristikách mohou modely umělé inteligence předpovídat pravděpodobnost, že určité sloučeniny vykazují antimikrobiální vlastnosti. Tímto způsobem dochází k výraznému zúžení počtu kandidátních molekul, které jsou následně podrobeny experimentální validaci, což celý proces vývoje nových léčiv zefektivňuje a urychluje (Branda a Scarpa, 2024).

7.6 Nanotechnologie

Jednou z perspektivních možností jsou léčiva založená na nanotechnologiích. Nanotechnologie umožňuje syntetizovat různé typy nanočástic z objemových materiálů. Využití nanočástic pro cílený transport léčiv, tepla, světla či jiných chemických látek do specifických typů buněk je v současnosti intenzivně testováno. Navíc díky svým unikátním rozměrům a fyzikálním vlastnostem umožňují nanomateriály cílený zásah proti biofilmům a rezistentním infekcím (Barani *et al.*, 2022). Tyto systémy jsou ceněny především pro svou schopnost snižovat toxicitu léčiv a zvyšovat přesnost cíleného zásahu na postižené oblasti. Mezi různými materiály využívanými při transportu nanoléčiv jsou nanočástice oxidu křemičitého upřednostňovány díky své velké povrchové ploše, snadné chemické modifikovatelnosti a vysoké biokompatibilitě (Zhong *et al.*, 2024). Nanomateriály mohou překonávat existující mechanismy lékové rezistence u patogenních bakterií prostřednictvím několika cílených účinků. Patří mezi ně narušení struktury buněčné stěny a membrány, indukce tvorby reaktivních forem kyslíku (ROS), poškození vnitrobuněčných komponent, cílené doručování terapeutických látek a rozklad biofilmové struktury (Zhu *et al.*, 2024). Nanočástice vykazují přímé antibakteriální účinky především díky svému vysokému poměru povrchové plochy k objemu, což umožňuje intenzivnější interakci s bakteriálními buňkami. Kovové nanočástice například generují reaktivní formy kyslíku (ROS), které způsobují oxidační stres, poškození buněčné membrány a následnou buněčnou smrt. Díky své malé velikosti a velkému povrchu snadno pronikají bakteriálními membránami, narušují syntézu buněčné stěny a vedou k úniku intracelulárního obsahu (Parvin *et al.*, 2025).

Kromě přímého antibakteriálního působení nacházejí nanomateriály uplatnění také jako účinné nosiče antibiotik. Nanonosiče, jako jsou lipidové nanočástice, polymerní micely nebo dendrimery, umožňují zapouzdření antibiotik, čímž zvyšují jejich stabilitu, chrání je před degradací a umožňují kontrolované uvolňování účinné látky v čase. Tím zlepšují biologickou dostupnost léčiv, prodlužují jejich účinek a pomáhají překonat problémy, jako je špatná rozpustnost nebo rychlé vylučování z těla. Nanomateriály se rovněž osvědčily jako účinné prostředky pro narušení nebo prevenci tvorby biofilmů. Díky specifickým povrchovým vlastnostem a schopnosti interagovat s bakteriálními buňkami mohou například stříbrné nebo měděné nanočástice zasahovat do extracelulární matrix biofilmů, narušovat jejich strukturu a snižovat jejich ochrannou bariéru proti antibiotikům. Kovové nanočástice, jako stříbro a zlato, mohou inhibovat efluxní pumpy, čímž omezují vylučování antibiotik z bakteriálních buněk a zvyšují jejich intracelulární koncentraci, což posiluje antimikrobiální účinek (Parvin *et al.*,

2025). Nanoantibiotika nabízejí řadu výhod, mezi něž patří prodloužení poločasu antibiotika a udržení vyšších koncentrací účinné látky v místě infekce. Kromě toho mohou nanoantibiotika zlepšit farmakokinetický profil léčiva, minimalizovat výskyt nežádoucích účinků a snížit frekvenci i dávkování podávání. Cílený přístup zároveň přispívá k prevenci vzniku lékové rezistence tím, že umožňuje dosažení optimálních koncentrací léčiva přímo v místě infekce. Formulace s řízeným uvolňováním navíc zajišťují stabilní a dlouhodobé dodávání účinné látky, čímž snižují riziko bakteriálního relapsu. Kromě toho mohou být nanočástice využity k fototermální a fotodynamické terapii aktivované světlem, která umožňuje selektivní destrukci bakteriálních buněk, a tím dále zvyšuje celkovou antimikrobiální účinnost tohoto přístupu (Mengesha, 2025).

7.7 Typy nanočástic

Existuje několik typů nanočástic, které je možné využít. Jednou z možností jsou kovové nanočástice. Mezi nejčastěji studované kovové nanočástice patří nanočástice zlata, stříbra a oxidu zinečnatého, které díky svým unikátním fyzikálně-chemickým vlastnostem nacházejí široké uplatnění v oblastech jako je medicína, katalýza a environmentální technologie (Rehan *et al.*, 2025). Kovové nanočástice vykazují řadu antimikrobiálních vlastností, které je činí perspektivními kandidáty pro boj s mikrobiální rezistencí. Mezi tyto mechanismy patří snížená permeabilita buněčné membrány, enzymatická modifikace antimikrobiálních látek, změny na cílových místech nebo v cílových enzymech, aktivní eflux antimikrobiálních látek prostřednictvím nadměrné exprese efluxních pump a rovněž zvýšená exprese enzymů schopných neutralizovat účinky antimikrobiálních agens. Díky kombinaci těchto mechanismů představují kovové nanočástice slibnou platformu pro překonání existujících mechanismů bakteriální rezistence. Zvláštní pozornost mezi kovovými nanomateriály si zaslouží nanočástice oxidu zinečnatého (ZnO-NP), které vykazují výrazný antibakteriální účinek vůči grampozitivním i gramnegativním bakteriím, včetně sporulujících forem. Tyto nanočástice jsou dobře známé svou nízkou toxicitou, vysokou biokompatibilitou a potvrzenou biologickou bezpečností. Mechanismus jejich antibakteriální aktivity spočívá především v narušování struktury buněčné stěny a membrány, což vede ke zvýšení jejich propustnosti a následně usnadňuje internalizaci nanočástic do bakteriální buňky (Mengesha, 2025). Mohou inhibovat tvorbu biofilmů prostřednictvím uvolňování iontů Zn^{2+} a produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), které vykazují toxické účinky na bakterie (Rehan *et al.*, 2025)

Další možností, jak zvýšit účinnost antimikrobiální terapie a cíleně zasáhnout bakteriální biofilmy, je využití lipozomů. Fyzikálně-chemické vlastnosti lipozomů, jako je jejich velikost

a povrchový náboj, mohou být cíleně upravovány s cílem prodloužit dobu systémové cirkulace (Mengesha, 2025). Po dispergaci ve vodném prostředí se lipozomy spontánně formují z lipidových molekul, převážně fosfolipidů, které slouží jako stavební bloky a samovolně se skládají do supramolekulárních sférických struktur. Tyto lipidové molekuly vytvářejí dvojvrstvé membrány, které obklopují část okolního rozpouštědla, podobně jako biologické membrány. Aby se minimalizoval kontakt hydrofobních částí lipidů s vodou, dochází k jejich vzájemnému seskupení, přičemž hydrofilní oblasti zůstávají orientovány směrem k vodnému prostředí (Rehan *et al.*, 2025). Menší lipozomy nebo ty s neutrálním povrchovým nábojem vykazují delší biologické poločasy. Začlenění antibiotik do lipozomálních struktur může dále ovlivnit interakce mezi lipozomy a bakteriemi, čímž napomáhá překonání bakteriálních mechanismů rezistence (Mengesha, 2025).

Další skupina, která by mohla být využita a má velký potenciál v boji s antimikrobiální rezistencí jsou nanomateriály na bázi uhlíku. Existuje více typů nanomateriálů na bázi uhlíku, jsou to grafen a oxid grafenu, uhlíkové nanotrubic, fullereny a další (Parvin *et al.*, 2025). Nanočástice oxidu grafenu vykazují značný antimikrobiální potenciál díky své schopnosti fyzicky narušovat buněčné membrány mikroorganismů a zároveň sloužit jako nosiče antimikrobiálních látek. Povrch těchto nanočástic je obohacen o kyslíkaté funkční skupiny např: hydroxylové a karboxylové skupiny, které podporují jeho interakci s biologickými systémy a zvyšují jeho účinnost (Mengesha, 2025). Uhlíkové nanotrubic, tvořené válcovitě uspořádanými grafenovými listy, vykazují antibakteriální účinky prostřednictvím přímé interakce s bakteriálními membránami, což vede k mechanickému poškození a indukci oxidačního stresu. Díky schopnosti pronikat biofilmy účinně zasahují i uvnitř těchto struktur. Úprava uhlíkových nanotubic antimikrobiálními látkami zvyšuje jejich léčebný účinek, ale je potřeba dále hodnotit jejich toxicitu a vliv na životní prostředí. Fullereny, sférické uhlíkové nanostruktury, působí antibakteriálně zejména tvorbou reaktivních forem kyslíku. Jejich úprava zvyšuje jak antibakteriální účinek, tak biokompatibilitu. Mezi další perspektivní uhlíkové nanomateriály patří uhlíkové tečky a nanodiamanty, které rovněž vykazují antibakteriální aktivitu například uhlíkové tečky efektivně generují reaktivní formy kyslíku a lze je upravovat pro cílené aplikace (Parvin *et al.*, 2025).

Ve studii Zhong *et al.* (2024) byly využity nanočástice ke zvýšení použitelnosti polymyxinu B. Konkrétně byl polymyxin B, který je vysoce účinný proti gramnegativním bakteriálním infekcím díky svému cílení na lipopolysacharid, začleněn do dendritických mezoporézních organokřemičitých nanočástic (PBSi-NP). Polymyxin B je používán u infekcí způsobených

karbapenem-rezistentní *K. pneumoniae*. Jeho širšímu klinickému využití však dosud bránila nefrotoxicita a komplikace spojené s jeho pozitivním nábojem. Využití PBSi-NP o průměrné velikosti 170 nm by umožnilo účinné vychytávání LPS, zvýšenou internalizaci bakterií a výrazné baktericidní účinky. Navíc schopnost těchto nanočástic uvolňovat PMB v kyselém mikroprostředí typickém pro bakteriální infekce významně zlepšila účinnost léčby závažných infekcí vyvolaných CRKP.

ZÁVĚR

Karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae* představuje závažný a stále aktuálnější problém nejen v nemocničním prostředí, ale i mimo něj, zejména kvůli své schopnosti způsobovat těžké infekce s omezenými možnostmi léčby. Její schopnost získávat a šířit geny rezistence, vysoká přizpůsobivost a častý výskyt multirezistentních kmenů významně komplikují terapeutické postupy a zvyšují riziko selhání léčby.

Tato práce se zaměřila na srovnání klasických a hypervirulentních kmenů *Klebsiella pneumoniae*, přičemž zvláštní důraz byl kladen na jejich faktory virulence, genetické mechanismy antimikrobiální rezistence a způsoby šíření infekcí v klinickém prostředí. Popsány byly také různé diagnostické přístupy od tradičních fenotypových metod po moderní genotypové techniky, včetně využití polymerázové řetězové reakce, sekvenování, hmotnostní spektrometrie i pokročilých nástrojů strojového učení a umělé inteligence.

Možnosti léčby zůstávají u kmenů rezistentních vůči karbapenemům velmi omezené, což vyvolává potřebu hledání nových alternativních přístupů. Nadějně výsledky přináší výzkum fágové terapie, antimikrobiálních peptidů či cílený vývoj nových antibiotik pomocí umělé inteligence. Pozornost je rovněž věnována vakcinaci a novým strategiím využívajícím nanotechnologie.

Závažnost infekcí způsobených karbapenem rezistentní *Klebsiella pneumoniae*, jejich celosvětově rostoucí výskyt a schopnost rychlého přenosu rezistence mezi bakteriálními kmeny zdůrazňují nutnost koordinovaného přístupu v oblasti sledování, prevence, diagnostiky i vývoje účinné terapie. Vzhledem ke komplexnímu charakteru této problematiky je nezbytné podporovat mezioborovou spolupráci, která umožní účinnější boj proti antimikrobiální rezistenci a přispěje ke zvýšení bezpečnosti pacientů i celé veřejnosti.

POUŽITÁ LITERATURA

ABBAS, Rim, CHAKKOUR, Mohamed, ZEIN EL DINE, Hiba, OBASEKI, Eseiwi Folorunsho, OBEID, Soumaya T., JEZZINI, Aya, GHSSEIN, Ghassan a EZZEDDINE, Zeinab. General overview of *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology and the role of siderophores in its pathogenicity. Online. *Biology (Basel, Switzerland)*, 2024, roč. 13, č. 2, s. 78. [cit. 2024-12-20] ISSN 2079-7737. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/biology13020078>.

ABUSHAHEEN, Manar Ali; MUZAHEED; FATANI, Amal Jamil; ALOSAIMI, Mohammed; MANSY, Wael; GEORGE, Merin; ACHARYA, Sadananda; RATHOD, Sanjay; DIVAKAR, Darshan Devang; JHUGROO, Chitra; VELLAPPALLY, Sajith; KHAN, Aftab Ahmed; SHAIK, Jilani; JHUGROO, Poojdev. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Online. *Disease-a-Month*, 2020, roč. 66, č. 6, čl. 100971, s. 100971. ISSN 0011-5029. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>.

AHMED, Sirwan Khalid, HUSSEIN, Safin, QURBANI, Karzan, IBRAHIM, Radhwan Hussein, FAREEQ, Abdulmalik, ALI, Sirwan M., OMER, Karokh F., MUSTAFA, Nabaz A., RASHEED, Nawfal A., ABDULQADIR, Abdulqahar A., HAMED, Heshu S., HAMZAH, Bakr M., FARHAN, Dana H., JALAL, Balin R., MAJEED, Sirwan A., HUSSEIN, Hawar M. a QAYSI, Said A. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. Online. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. 2024, roč. 2, čl. 100081. ISSN 2949-9378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>.

ALLEMAILEM, Khaled S. A Comprehensive computer aided vaccine design approach to propose a multi-epitopes subunit vaccine against genus *Klebsiella* using pan-genomics, reverse vaccinology, and biophysical techniques. Online. *Vaccines (Basel)*. 2021, roč. 9, č. 10, s. 1087. [cit. 2025-06-07] ISSN 2076-393X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/vaccines9101087>.

ANAND, Taruna, VIRMANI, Nitin, KUMAR, Sudarshan, MOHANTY, Ashok Kumar, PAVULRAJ, S, BERA, Bidhan Ch., VAID, Rajesh K., AHLAWAT, Umang, TRIPATHI, B N. Phage therapy for treatment of virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in a mouse model. Online. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020, roč. 21, s. 34–41. ISSN 2213-7165. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.018>.

ASHURST, John V. a DAWSON, Adam. *Klebsiella pneumoniae*. In: StatPearls. Online. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>.

ASSONI, Lucas; GIRARDELLO, Raquel; CONVERSO, Thiago Rojas a DARRIEUX, Michelle. Current stage in the development of *Klebsiella pneumoniae* vaccines. Online. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021, roč. 10, č. 4, s. 2157-2175. [cit. 2025-01-20] ISSN 2193-8229. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00533-4>.

AURILIO, Caterina, SANSONE, Pasquale, BARBARISI, Manlio, POTA, Vincenzo, GIACCARI, Luca Gregorio, COPPOLINO, Francesco, BARBARISI, Antonietta, PASSAVANTI, Marco B., PACE, Maria C. Mechanisms of action of carbapenem resistance. Online. *Antibiotics* (Basel). 2022, roč. 11, č. 3, s. 421. ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030421>

BABU, Litty; UPPALAPATI, Siva R.; SRIPATHY, Murali H. a REDDY, Prakash N. Evaluation of recombinant multi-epitope outer membrane protein-based *Klebsiella pneumoniae* subunit vaccine in mouse model. Online. *Frontiers in Microbiology*. 2017, roč. 8, s. 1805-1805. [cit. 2025-01-09] ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01805>.

BARANI, Mahmood, FATHIZADEH, Hadis, ARKABAN, Hassan, KALANTAR-NEYESTANAKI, Davood, AKBARIZADEH, Majid Reza, TURKI JALIL, Abduladheem, a AKHAVAN-SIGARI, Reza. Recent advances in nanotechnology for the management of *Klebsiella pneumoniae*-related infections. Online. *Biosensors* (Basel). 2022, roč. 12, č. 12, s. 1155. ISSN 2079-6374. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/bios12121155>

BRANDA, Francesco a SCARPA, Fabio. Implications of artificial intelligence in addressing antimicrobial resistance: Innovations, global challenges, and healthcare's future. Online. *Antibiotics* (Basel). 2024, roč. 13, č. 6, s. 502. [cit. 2025-01-10] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13060502>.

BRAUN, Hannah G; PERERA, Sumudu R; TREMBLAY, Yannick DN a THOMASSIN, Jenny-Lee. Antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*: An overview of common mechanisms and a current Canadian perspective. Online. *Canadian Journal of Microbiology*. 2024, roč. 70, č. 12, s. 507-528. [cit. 2025-05-08] ISSN 0008-4166. Dostupné z: <https://doi.org/10.1139/cjm-2024-0032>.

BRUNSON, Debra N.; MALDOSEVIC, Emir; VELEZ, Amanda; FIGGINS, Erika a ELLIS, Terri N. Porin loss in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates impacts production of virulence factors and survival within macrophages. Online. *International Journal of Medical Microbiology*. 2019, roč. 309, č. 3-4, s. 213-224. [cit. 2025-05-23] ISSN 1438-4221. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.04.001>.

CALISKAN-AYDOGAN, Oznur a ALOCILJA, Evangelyn C. A review of carbapenem resistance in *Enterobacterales* and its detection techniques. Online. *Microorganisms* (Basel). 2023, roč. 11, č. 6, s. 1491. [cit. 2025-05-30] ISSN 2076-2607. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061491>.

CODJOE, Francis S a DONKOR, Eric S. Carbapenem resistance: A review. Online. *Medical Sciences* (Basel). 2017, roč. 6, č. 1, s. 1. [cit. 2025-06-05] ISSN 2076-3271. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>.

CORTÉS-SÁNCHEZ, Alejandro De Jesús, DIAZ-RAMÍREZ, Mayra, RAYAS-AMOR, Adolfo Armando, ESPINOSA-CHAURAND, Luis Daniel, TORRES-OCHOA, Erika a SALGADO-CRUZ, Ma. De la Paz. Microbiological hazards in the food chain of fish and products, a focus on *Klebsiella spp.* Online. *Veterinary Sciences*. 2025, roč. 12, č. 2, s. 133. ISSN 2306-7381. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/vetsci12020133>.

DABOS, Laura, OUESLATI, Saoussen, BERNABEU, Sandrine, BONNIN, Rémy A., DORTET, Laurent a NAAS, Thierry. To be or not to be an OXA-48 carbapenemase. Online. *Microorganisms (Basel)*. 2022, roč. 10, č. 2, s. 258. ISSN 2076-2607. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020258>.

DAVID, Sophia, REUTER, Sandra, HARRIS, Simon R., GLASNER, Corinna, FELTWELL, Theresa, ARGIMON, Silvia, ABUDAHAB, Khalil, GOATER, Richard, GIANI, Tommaso, ERRICO, Giulia, ASPBURY, Marianne, SJUNNEBO, Sara, FEIL, Edward J., ROSSOLINI, Gian Maria, AANENSEN, David M. a GRUNDMANN, Hajo. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. Online. *Nature Microbiology*. 2019, roč. 4, č. 11, s. 1919–1929. ISSN 2058-5276. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0492-8>.

DE GAETANO, Giuseppe Valerio; LENTINI, Germana; FAMÀ, Agata; COPPOLINO, Francesco a BENINATI, Concetta. Antimicrobial resistance: Two-component regulatory systems and multidrug efflux pumps. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2023, roč. 12, č. 6, s. 965. [cit. 2025-03-24] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060965>.

DE LA LASTRA, José M. Pérez; WARDELL, Samuel J. T.; PAL, Tarun; DE LA FUENTE-NUNEZ, Cesar a PLETZER, Daniel. From data to decisions: Leveraging artificial intelligence and machine learning in combating antimicrobial resistance – A comprehensive review. Online. *Journal of Medical Systems*. 2024, roč. 48, č. 1, s. 71. [cit. 2025-05-21] ISSN 1573-689X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10916-024-02089-5>.

DOURADINHA, Bruno. Exploring the journey: A comprehensive review of vaccine development against *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Microbiological Research*. 2024, roč. 287, s. 127837. [cit. 2025-02-07] ISSN 0944-5013. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127837>.

EFFAH, Clement Yaw; SUN, Tongwen; LIU, Shaohua a WU, Yongjun. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. Online. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020, roč. 19, č. 1, s. 1-1. [cit. 2025-02-20] ISSN 1476-0711. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. Online. Stockholm: ECDC, 2023. Dostupné z: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

GAJIC, Ina, KABIC, Jovana, KEKIC, Dusan, JOVICEVIC, Milos, MILENKOVIC, Marina, MITIC CULAFIC, Dragana, TRUDIC, Anika, RANIN, Lazar a OPAVSKI, Natasa. Antimicrobial susceptibility testing: A comprehensive review of currently used methods. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2022, roč. 11, č. 4, s. 427. ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040427>.

GOGOI, Indrani; PUZARI, Minakshi a CHETIA, Pankaj. Porin-mediated carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: An alarming threat to global health. Online. *Current Clinical Microbiology Reports*. 2023, roč. 10, č. 4, s. 255-265. [cit. 2025-01-16] ISSN 2196-5471. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40588-023-00211-8>.

GONZALEZ-FERRER, Shekina, PEÑALOZA, Hernán F., BUDNICK, James A., BAIN, William G., NORDSTROM, Hayley R., LEE, Janet S. a VAN TYNE, Daria. Finding order in the chaos: Outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis. Online. *Infection and Immunity*. 2021, roč. 89, č. 4, s. e00693-20. ISSN 0019-9567. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/IAI.00693-20>.

GORDILLO ALTAMIRANO, Fernando L a BARR, Jeremy J. Unlocking the next generation of phage therapy: the key is in the receptors. Online. *Current Opinion in Biotechnology*. 2021, roč. 68, s. 115-123. [cit. 2025-01-31] ISSN 0958-1669. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.10.002>.

GRUNDMANN, Hajo, GLASNER, Corinna, ALBIGER, Barbara, AANENSEN, David M., TOMLINSON, Chris T., TAMBIC ANDRASEVIC, Arjana, CANTÓN, Rafael, CARMELI, Yehuda, FRIEDRICH, Alexander W., GISKE, Christian G., GLUPCZYNSKI, Youri, GNIADKOWSKI, Marek, LIVERMORE, David M., NORDMANN, Patrice, POIREL, Laurent, ROSSOLINI, Gian M., SEIFERT, Harald, VATOPoulos, Alkiviadis, WALSH, Timothy, WOODFORD, Neil, MONNET, Dominique L. a EUROPEAN SURVEY CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE WORKING GROUP. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): A prospective, multinational study. Online. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017, roč. 17, č. 2, s. 153–163. ISSN 1473-3099. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30257-2).

GUERRA, Maria Eduarda Souza; DESTRO, Giulia; VIEIRA, Brenda; LIMA, Alice S; FERRAZ, Lucio Fabio Caldas; HAKANSSON, Anders P.; DARRIEUX, Michelle; CONVERSO, Thiago Rojas. *Klebsiella pneumoniae* biofilms and their role in disease pathogenesis. Online. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022, roč. 12, s. 877995-877995. [cit. 2025-05-18] ISSN 2235-2988. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.877995>.

HAN, Xinhong; YAO, Jiayao; HE, Jintao; LIU, Haiyang; JIANG, Yan; ZHAO, Dongdong; SHI, Qiucheng; ZHOU, Junxin; HU, Huangdu; LAN, Peng; ZHOU, Hua; LI, Xi. Clinical and laboratory insights into the threat of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Online. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024, roč. 64, č. 3, s. 107275-107275. ISSN 0924-8579. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107275>.

HAN, Yu-ling; WEN, Xu-hui; ZHAO, Wen; CAO, Xi-shan; WEN, Jian-xun; WANG, Jun-rui; HU, Zhi-de; ZHENG, Wen-qi. Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Frontiers in Microbiology*. 2022, roč. 13, s. 1003783-1003783. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1003783>.

HINDIYEH, Musa; SMOLLEN, Gill; GROSSMAN, Zehava; RAM, Daniela; DAVIDSON, Yehudit; MILEGUIR, Fernando; VAX, Marina; BEN DAVID, Debbie; TAL, Ilana; RAHAV, Galia; SHAMISS, Ari; MENDELSON, Ella; KELLER, Nathan. Rapid detection of *blaKPC* carbapenemase genes by real-time PCR. Online. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008, roč. 46, č. 9, s. 2879–2883. ISSN 0095-1137. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/jcm.00661-08>.

HO, Charlotte Shan; WONG, C. Shun; AUNG, Thet Tun; LAKSHMINARAYANAN, Rajamani; MEHTA, Jodhbir; McDONOUGH, Diana; CHRISTIAN, Aaron G.; NG, W. Y.; LEE, Daniel T.; SMITH, Andrea L.; CHEN, Yi-Jun. Antimicrobial resistance: A concise update. *The Lancet Microbe*. Online. 2025, roč. 6, č. 1, s. 100947. ISSN 2666-5247. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.07.010>.

HUY, Tran Xuan Ngoc. Overcoming *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance: New insights into mechanisms and drug discovery. Online. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2024, roč. 13, č. 1, s. 13-8. [cit. 2025-03-14] ISSN 2314-8543. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s43088-024-00470-4>.

CHEN, Junjun; ZHANG, Huan a LIAO, Xuelian. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Infection and Drug Resistance*. 2023, roč. 16, s. 5243-5249. [cit. 2024-12-17] ISSN 1178-6973. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/IDR.S418523>.

CHIOTOS, Kathleen; TAMMA, Pranita D. a GERBER, Jeffrey S. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: Challenges and opportunities. Online. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2019, roč. 40, č. 6, s. 693-698. [cit. 2025-06-02] ISSN 0899-823X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1017/ice.2019.74>.

CHOBY, J. E.; HOWARD-ANDERSON, J. a WEISS, D. S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. Online. *Journal of Internal Medicine*. 2020, roč. 287, č. 3, s. 283-300. [cit. 2025-02-17] ISSN 0954-6820. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/joim.13007>.

JI, Shuaiqi; AN, Feiyu; ZHANG, Taowei; LOU, Mengxue; GUO, Jiawei; LIU, Kexin; ZHU, Yi; WU, Junrui; WU, Rina. Antimicrobial peptides: An alternative to traditional antibiotics. Online. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024, roč. 265, s. 116072-116072. ISSN 0223-5234. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116072>.

KAPROU, Georgia D.; BERGŠPICA, Ieva; ALEXA, Elena A.; ALVAREZ-ORDÓÑEZ, Avelino a PRIETO, Miguel. Rapid methods for antimicrobial resistance diagnostics. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2021, roč. 10, č. 2, s. 209. [cit. 2024-12-07] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020209>.

KARAMPATAKIS, Theodoros; TSERGOULI, Katerina a BEHZADI, Payam. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. Online. *Antibiotics*. 2023, roč. 12, č. 2. ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020234>.

KOCSIS, Béla. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: An update on epidemiology, detection and antibiotic resistance. Online. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2023, roč. 70, č. 4, s. 278-287. [cit. 2025-03-22] ISSN 1217-8950. Dostupné z: <https://doi.org/10.1556/030.2023.02186>.

LAN, Peng; JIANG, Yan; ZHOU, Jiancang a YU, Yunsong. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2021, roč. 25, s. 26-34. [cit. 2025-05-05] ISSN 2213-7165. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.020>.

LEE, Yu-lin; CHEN, Hsien-meng; HII, Ing-moi a HSUEH, Po-ren. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* infections: Recent advances in diagnosis and treatment. Online. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022, roč. 59, č. 2, s. 106528-106528. [cit. 2024-12-09] ISSN 0924-8579. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106528>.

LEI, Ting-yu; LIAO, Bin-bin; YANG, Liang-rui; WANG, Ying a CHEN, Xu-bing. Hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A global public health threat. Online. *Microbiological Research*. 2024, roč. 288, s. 127839. [cit. 2025-05-26] ISSN 0944-5013. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127839>.

LI, Guili; SUN, Shuhong; ZHAO, Zhong Yuan a SUN, Yunfang. The pathogenicity of *rmpA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. Online. *Journal of International Medical Research*. 2019, roč. 47, č. 9, s. 4344-4352. [cit. 2025-05-25] ISSN 0300-0605. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0300060519863544>.

LI, Yan; CUI, Xiaoyan; YANG, Xiaoyan; LIU, Guangqia a ZHANG, Juan. Artificial intelligence in predicting pathogenic microorganisms' antimicrobial resistance: Challenges, progress, and prospects. Online. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024, roč. 14, s. 1482186. [cit. 2025-06-14] ISSN 2235-2988. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1482186>.

LI, Yanping; KUMAR, Suresh; ZHANG, Lihu; WU, Hongjie a WU, Hongyan. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Open Medicine*. 2023, roč. 18, č. 1. ISSN 2391-5463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/med-2023-0707>.

LIU, Guang-yu; YU, Dan; FAN, Mei-mei; ZHANG, Xu; JIN, Ze-yu; TANG, Christoph; LIU, Xiao-Fen. Antimicrobial resistance crisis: Could artificial intelligence be the solution? Online. *Military Medical Research*. 2024, roč. 11, č. 1, s. 7-7. ISSN 2054-9369. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00510-1>.

MADDOCK, Kelli J.; BOWDEN, Robert; COLE, Stephen D.; DIAZ-CAMPOS, Dubraska; DANIELS, Joshua B.; LeCUYER, Tessa E.; LI, Xian-Zhi; LOY, John D.; SANCHEZ, Susan; STENGER, Brianna L. S.; BURBICK, Claire R. Current state and future directions for veterinary antimicrobial resistance research. Online. *American Journal of Veterinary Research*. 2024, roč. 85, č. 3, s. 1–8. ISSN 0002-9645. Dostupné z: <https://doi.org/10.2460/ajvr.23.12.0294>.

MAZAYA, Maulida; PANJAITAN, Novaria Sari Dewi a HAYATI, Anis Kamilah. Computational systems and network biology perspective: Understanding *Klebsiella pneumoniae* infection mechanisms. Online. *The Microbe*. 2024, roč. 5, s. 100175. [cit. 2025-02-14] ISSN 2950-1946. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100175>.

MENGESHA, Yohannes. Nanomedicine approaches to enhance the effectiveness of meropenem: A strategy to tackle antimicrobial resistance. Online. *Discover Nano*. 2025, roč. 20, č. 1, s. 63-18. [cit. 2025-02-12] ISSN 2731-9229. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s11671-025-04244-4>.

MICHAELIS, Claudia a GROHMANN, Elisabeth. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2023, roč. 12, č. 2, s. 328. [cit. 2025-03-11] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>.

MOHAMMADPOUR, Darya; MEMAR, Mohammad Yousef; LEYLABADLO, Hamed Ebrahimzadeh; GHOTASLOU, Anahita a GHOTASLOU, Reza. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A comprehensive review of phenotypic and genotypic methods for detection. Online. *The Microbe*. 2025, roč. 6, s. 100246. [cit. 2025-06-02] ISSN 2950-1946. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.microb.2025.100246>.

MONTEIRO, Adriano de Souza Santos; CORDEIRO, Soraia Machado a REIS, Joice Neves. Virulence factors in *Klebsiella pneumoniae*: A literature review. Online. *Indian Journal of Microbiology*. 2024, roč. 64, č. 2, s. 389-401. [cit. 2025-02-20] ISSN 0046-8991. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12088-024-01247-0>.

MOREIRA, Natália Kehl; WILHELM, Camila Mörschbacher; ECHEVARRIA, Aymê Duarte; VOLPATO, Fabiana Caroline Zempulski; WINK, Priscila Lamb; BARTH, Afonso Luís; CAIERÃO, Juliana. Direct detection of KPC peak from positive blood cultures using MALDI-TOF MS: Are we there yet? Online. *Antibiotics (Basel)*. 2023, roč. 12, č. 3, s. 601. ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030601>.

OPOKU-TEMENG, Clement; KOBAYASHI, Scott D. a DELEO, Frank R. *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide as a target for therapeutics and vaccines. Online. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2019, roč. 17, s. 1360-1366. [cit. 2024-12-10] ISSN 2001-0370. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.09.011>.

PACZOSA, Michelle K. a MECSAS, Joan. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016, roč. 80, č. 3, s. 629–661. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/membr.00078-15>.

PARVIN, Nargish; JOO, Sang Woo a MANDAL, Tapas K. Nanomaterial-based strategies to combat antibiotic resistance: Mechanisms and applications. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2025, roč. 14, č. 2, s. 207. [cit. 2025-06-03] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14020207>.

PIPERAKI, Evangelia-Theophano, SYROGIANNOPOULOS, George A., TZOUVELEKIS, Leonidas S. a DAIKOS, George L. *Klebsiella pneumoniae*: Virulence, biofilm and antimicrobial resistance. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Online. 2017, roč. 36, č. 10, s. 1002–1005. [cit. 2025-01-07] ISSN 0891-3668. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001675>.

PU, Danni; ZHAO, Jiankang; CHANG, Kang; ZHUO, Xianxia a CAO, Bin. “Superbugs” with hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: The rise of such emerging nosocomial pathogens in China. Online. *Science Bulletin (Beijing)*. 2023, roč. 68, č. 21, s. 2658-2670. [cit. 2025-04-13] ISSN 2095-9273. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.09.040>.

RABAAN, Ali A.; ELJAALY, Khalid; ALHUMAID, Saad; ALBAYAT, Hawra; AL-ADSANI, Wasl; SABOUR, Amal A.; ALSHIEKHEID, Maha A.; AL-JISHI, Jumana M.; KHAMIS, Faryal; ALWARTHAN, Sara; ALHAJRI, Mashaël; ALFARAJ, Amal H.; TOMBULOGLU, Huseyin; GAROUT, Mohammed; ALABDULLAH, Duaa M.; ELNAGI MOHAMMED, Elmoeiz Ali; AL YAMI, Fatimah S.; ALMUHTARESH, Haifa A.; LIVIAS, Kovy Arteaga; AL MUTAIR, Abbas; ALMUSHRIF, Shawqi A.; ABUSALAH, Mai Abdel Haleem A.; AHMED, Naveed. An overview on phenotypic and genotypic characterisation of carbapenem-resistant *Enterobacteriales*. Online. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022, roč. 58, č. 11, s. 1675. ISSN 1648-9144. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/medicina58111675>.

RAZA, Ali; MUSHTAQ, Nadia; JABBAR, Abdul a EL-SAYED ELLAKWA, Doha. Antimicrobial peptides: A promising solution to combat colistin and carbapenem resistance. Online. *Gene Reports*. 2024, roč. 36, s. 101935. [cit. 2025-02-15] ISSN 2452-0144. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2024.101935>.

REHAN, Md; AKHTAR, Juber; ISLAM, Anas; BADRUDDIEN; KHAN, Mohammad Irfan; AHMAD, Asad; AHMAD, Mohammad. Nanotechnology in the fight against antimicrobial resistance: designing the next-generation therapies. Online. *IntechOpen*. 2025. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/intechopen.1009429>.

REYGAERT, Wanda C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. Online. *AIMS Microbiology*. 2018, roč. 4, č. 3, s. 482-501. [cit. 2025-01-26] ISSN 2471-1888. Dostupné z: <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>.

RIWU, Katty Hendriana Priscilia; EFFENDI, Mustofa Helmi; RANTAM, Fedik Abdul; KHAIRULLAH, Aswin Rafif a WIDODO, Agus. A review: Virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* as emerging infection on the food chain. Online. *Veterinary World*. 2022, S. 2172-2179. [cit. 2024-12-28] ISSN 22310916. Dostupné z: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.2172-2179>.

RUSSO, Thomas A. a Carolyn M. MARR. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019, vol. 32, no. 3, e00001-19. ISSN 1098-6618. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-19>.

SAKAGIANNI, Aikaterini; KOUFOPOULOU, Christina; FERETZAKIS, Georgios; KALLES, Dimitris; VERYKIOS, Vassilios S.; MYRIANTHEFS, Pavlos; FILDISIS, Georgios. Using machine learning to predict antimicrobial resistance-A literature review. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2023, roč. 12, č. 3, s. 452. ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030452>.

SAXENA, Survanshu; PUNJABI, Kapil; AHAMAD, Nadim; SINGH, Subhasini; BENDALE, Prachi; BANERJEE, Rinti. Nanotechnology approaches for rapid detection and theranostics of antimicrobial resistant bacterial infections. Online. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2022, roč. 8, č. 6, s. 2232–2257. ISSN 2373-9878. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c01516>.

SHAH, Assar Ali; ALWASHMI, Ameen S.S.; ABALKHAIL, Adil a ALKAHTANI, Abdullah M. Emerging challenges in *Klebsiella pneumoniae*: Antimicrobial resistance and novel approach. Online. *Microbial Pathogenesis*. 2025, roč. 202, s. 107399. [cit. 2025-03-20] ISSN 0882-4010. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107399>.

SINGH, Alakh Narayan; SINGH, Aprajita; SINGH, Sudhir Kumar a NATH, Gopal. *Klebsiella pneumoniae* infections and phage therapy. Online. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2024, roč. 52, s. 100736-100736. [cit. 2025-01-24] ISSN 0255-0857. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2024.100736>.

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV. *Antibiotická rezistence je neviditelná, ale pacienti ne. Největším problémem je narůstající odolnost bakterií proti rezervním antibiotikům.* Online. Praha: SZÚ, 18. 11. 2024 [cit. 2025-06-23]. Dostupné z: <https://szu.gov.cz/aktuality/antibioticka-rezistence-je-neviditelna-ale-pacienti-ne-nejvetsim-problemem-je-narustajici-odolnost-bakterii-proti-rezervnim-antibiotikum/>.

STRATHDEE, Steffanie A.; HATFULL, Graham F.; MUTALIK, Vivek K. a SCHOOLEY, Robert T. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. Online. *Cell*. 2023, roč. 186, č. 1, s. 17–31. [cit. 2025-06-13] ISSN 0092-8674. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>.

TALAPKO, Jasminka; MEŠTROVIĆ, Tomislav; JUZBAŠIĆ, Martina; TOMAS, Matej; ERIĆ, Suzana; HORVAT ALEKSIJEVIĆ, Lorena; BEKIĆ, Sanja; SCHWARZ, Dragan; MATIĆ, Suzana; NEUBERG, Marijana; ŠKRLEC, Ivana. Antimicrobial peptides – Mechanisms of action, antimicrobial effects and clinical applications. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2022, roč. 11, č. 10, s. 1417. ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101417>.

THOMSON, Kenneth S; ABDELGHANI, Sameh; SNYDER, James W a THOMSON, Gina K. Activity of cefepime-zidebactam against multidrug-resistant (MDR) gram-negative pathogens. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2019, roč. 8, č. 1, s. 32. [cit. 2025-06-05] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010032>.

TOMPKINS, Kathleen a VAN DUIN, David. Treatment for carbapenem-resistant *Enterobacteriales* infections: Recent advances and future directions. Online. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021, roč. 40, č. 10, s. 2053-2068. [cit. 2025-05-18] ISSN 0934-9723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04296-1>.

VADING, M.; SAMUELSSON, Å.; HEDIN, G.; MALMBORG, A. S. a EDQUIST, P. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. Online. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011, roč. 30, č. 5, s. 563–567. ISSN 0934-9723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1120-4>

WANG, Guoying; ZHAO, Guo; CHAO, Xiaoyu; XIE, Longxiang a WANG, Hongju. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. Online. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, roč. 17, č. 17, s. 6278. ISSN 1660-4601. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>.

WANG, Hao; JIA, Chenhao; LI, Hongzhao; YIN, Rui; CHEN, Jiang; LI, Yan; YUE, Min. Paving the way for precise diagnostics of antimicrobial resistant bacteria. Online. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022, roč. 9, s. 976705-976705. [cit. 2025-05-06] ISSN 2296-889X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.976705>.

WARETH, Gamal a NEUBAUER, Heinrich. The animal-foods-environment interface of *Klebsiella pneumoniae* in Germany: An observational study on pathogenicity, resistance development and the current situation. Online. *Veterinary Research*. 2021, roč. 52, č. 1. ISSN 1297-9716. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00875-w>.

YANG, Xuemei; DONG, Ning; CHAN, Edward Wai-Chi; ZHANG, Rong a CHEN, Sheng. Carbapenem resistance-encoding and virulence-encoding conjugative plasmids in *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Trends in Microbiology (Regular ed.)*. 2021, roč. 29, č. 1, s. 65-83. ISSN 0966-842X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.04.012>.

YOON, Eun-jeong a JEONG, Seok Hoon. MALDI-TOF mass spectrometry technology as a tool for the rapid diagnosis of antimicrobial resistance in bacteria. Online. *Antibiotics (Basel)*. 2021, roč. 10, č. 8, s. 982. [cit. 2025-01-05] ISSN 2079-6382. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080982>.

YU, Luofeng; SHANG, Zifang; JIN, Qizhe; CHAN, Siew Yin; HONG, Weilin; LI, Nan; LI, Peng. Antibody–antimicrobial conjugates for combating antibiotic resistance. Online. *Advanced Healthcare Materials*. 2023, roč. 12, č. 1, s. e2202207-n/a (Article 2202207). ISSN 2192-2640. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/adhm.202202207>.

ZHANG, Jianfeng; XU, Yanping; WANG, Meng; LI, Xiaobin; LIU, Zhiyuan; KUANG, Dai; DENG, Zixin; OU, Hong-Yu; QU, Jieming. Mobilizable plasmids drive the spread of antimicrobial resistance genes and virulence genes in *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Genome Medicine*. 2023, roč. 15, č. 1, s. 106-14. ISSN 1756-994X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01260-w>.

ZHONG, Wen; FU, Yuyin; FU, Ying; LIAO, Xukun; LIAO, Xiao Ping; XU, Na; SHEN, Lingyi; WU, Jinglin; ZHENG, Dan; ZHOU, Yadi; ZHOU, Yumin; TAN, Lin; XIA, Binyi; XIA, Bo; FAN, Xinghua; FAN, Xing Xing; ZHOU, Meng; YAO, Yongchao; YANG, Chengli. Enhancing safe and effective treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with polymyxin B-loaded dendritic nanoparticles. Online. *Chemical Engineering Journal (Lausanne, Switzerland: 1996)*. 2024, roč. 498, s. 155753. ISSN 1385-8947. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.155753>.

ZHU, Jiaying; CHEN, Taoyu; JU, Yanmin; DAI, Jianjun a ZHUGE, Xiangkai. Transmission dynamics and novel treatments of high risk carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: The lens of one health. Online. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2024, roč. 17, č. 9, s. 1206. [cit. 2025-04-25] ISSN 1424-8247. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ph17091206>.

ZHU, Jie; WANG, Tao; CHEN, Liang a DU, Hong. Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Online. *Frontiers in Microbiology*. 2021, roč. 12, s. 642484-642484. [cit. 2025-02-14] ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.642484>.

ZHU, Xunxian; TANG, Qihua; ZHOU, Xiaohang a MOMENI, Mohammad Reza. Antibiotic resistance and nanotechnology: A narrative review. Online. *Microbial Pathogenesis*. 2024, roč. 193, s. 106741. [cit. 2024-12-29] ISSN 0882-4010. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106741>.

ZHU, Ying; HUANG, Wei E a YANG, Qiwen. Clinical perspective of antimicrobial resistance in bacteria. Online. *Infection and Drug Resistance*. 2022, roč. 15, s. 735-746. [cit. 2025-05-18] ISSN 1178-6973. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/IDR.S345574>.

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha A: Klinické izoláty předložené jako rezistentní na karbapenemy, u nichž bylo potvrzeno, že produkují karbapenemázu a typ karbapenemázy podle zemí Evropy69

PŘÍLOHY

Příloha A:

Země	Počet nemocnic (n)	Počet izolátů	Potvrzené izoláty <i>K. pneumoniae</i> produkující karbapenemázu					Ostatní (n, %)
			KPC (n, %)	NDM (n, %)	OXA-48-like (n, %)	VIM (n, %)	Celkem (n, %)	
Albánie	3	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)
Rakousko	6	15	6 (40.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0)	10 (66.7)	5 (33.3)
Belgie	11	48	13 (27.1)	2 (4.2)	18 (37.5)	0 (0)	33 (68.8)	15 (31.3)
Bulharsko	3	4	0 (0)	2 (50.0)	0 (0)	0 (0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Chorvatsko	14	48	1 (2.1)	0 (0)	1 (2.1)	5 (10.4)	7 (14.6)	41 (85.4)
Kypr	1	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Česká republika	5	26	0 (0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0)	2 (7.7)	24 (92.3)
Dánsko	3	8	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	0 (0)	6 (75.0)	2 (25.0)
Estonsko	1	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (100)
Finsko	1	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Francie	11	27	1 (3.7)	0 (0)	10 (37.0)	0 (0)	11 (40.7)	16 (59.3)
Německo	13	36	8 (22.2)	2 (5.6)	12 (33.3)	0 (0)	22 (61.1)	14 (38.9)
Řecko	10	86	56 (65.1)	12 (14.0)	2 (2.3)	9 (10.5)	79 (91.9)	7 (8.1)
Maďarsko	7	36	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26 (72.2)	26 (72.2)	10 (27.8)
Irsko	7	12	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0)	6 (50.0)	6 (50.0)
Izrael	7	39	31 (79.5)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0)	34 (87.2)	5 (12.8)
Itálie	22	195	187 (95.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	192 (98.5)	3 (1.5)
Lotyšsko	1	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Litva	4	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Lucembursko	3	10	4 (40.0)	0 (0)	2 (20.0)	2 (20.0)	8 (80.0)	2 (20.0)
Malta	1	9	0 (0)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	9 (100)	0 (0)
Černá Hora	1	10	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)
Norsko	4	5	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	4 (80.0)
Polsko	10	34	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0)	0 (0)	4 (11.8)	30 (88.2)
Portugalsko	17	61	36 (59.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	36 (59.0)	25 (40.9)
Rumunsko	8	68	4 (5.9)	5 (7.4)	50 (73.5)	2 (2.9)	61 (89.7)	7 (10.3)
Srbsko	11	67	1 (1.5)	33 (49.3)	9 (13.4)	0 (0)	43 (64.2)	24 (35.8)
Slovensko	5	22	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	21 (95.5)
Slovinsko	4	12	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	9 (75.0)
Španělsko	20	116	9 (7.8)	0 (0)	81 (69.8)	12 (10.3)	102 (87.9)	14 (12.1)
Makedonie	1	3	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.7)	1 (33.3)
Turecko	17	124	0 (0)	9 (7.3)	98 (79.0)	5 (4.0)	112 (90.3)	12 (9.7)
Velká Británie- Anglie a Severní Irsko	15	47	14 (29.8)	3 (6.4)	7 (14.9)	1 (2.1)	25 (53.2)	22 (46.8)
Velká Británie- Skotsko	4	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)
Celkem	251	1203	379 (31.5)	93 (7.7)	310 (25.8)	68 (5.7)	850 (70.7)	353 (29.3)

Příloha A: Klinické izoláty předložené jako rezistentní na karbapenemy, u nichž bylo potvrzeno, že produkují karbapenemázu a typ karbapenemázy podle země Evropy (převzato z Grundmann et al., 2017)