

Oponentský posudok habilitačnej práce

Autor: MUDr. Štefan Porubčin, PhD.

Pracovisko: Klinika infektológie a cestovnej medicíny UPJŠ LF a UNLP Košice

Názov práce: TRENDY ANTIMIKROBIÁLNEJ REZISTENCIE GRAM -
NEGATÍVNYCH BAKTÉRIÍ V UNLP V SÚVISLOSTI S PANDÉMIOU COVID-19

Odbor: Vnútorné choroby

Habilitačná práca MUDr. Štefana Porubčina, PhD sa venuje trendom antimikrobiálnej rezistencie gramnegatívnych baktérií v UNLP v súvislosti s pandémiou COVID - 19. Antimikrobiálna rezistencia predstavuje jednu z najzávažnejších globálnych hrozieb súčasnosti a jej monitorovanie je kľúčové pre verejné zdravotníctvo aj efektívnu klinickú prax. Prepojenie s pandémiou COVID-19 prináša aktuálny pohľad, keďže táto krízová situácia zásadne ovplyvnila terapeutické postupy vrátane spotreby antibiotík a mikrobiálny ekosystém v nemocniciach. Téma má výrazný interdisciplinárny presah medzi mikrobiológiou, infektológiou a ostatnými klinickými odbormi, preto jej výber hodnotím veľmi pozitívne.

Formálna stránka

Práca je napísaná na 169 stranách textu a je členená na teoretickú a vedeckú časť.

Teoretická časť je napísaná na 49 stranách textu, členeného do 4 kapitol s ďalšími podkapitolami, ktoré sa venujú prehľadu typov antibiotickej rezistencie, klinicky významným rezistentným patogénom, princípom boja s antimikrobiálnou rezistenciou a vplyvu pandémie COVID-19 na antimikrobiálnu rezistenciu.

Vedeckú časť tvoria kapitoly 5 až 9. Kapitoly 5 a 6 definujú ciele dizertačnej práce, materiál a metodiku vrátane štatistických metód. Ťažiskom práce je rozsiahla kapitola 7 s vlastnými výsledkami, ktoré autor diskutuje v kontexte dostupnej literatúry v kapitole 8. Nasleduje záver v kapitole 9 a prácu uzatvára zoznam literatúry.

Práca je napísaná jasne a výstižne. Je prehľadnosť zvyšuje 27 tabuliek, 41 grafov a 1 obrázok. Skratky sú zrozumiteľne vysvetlené v zozname v úvode práce. Práca má minimum gramatických chýb. Zoznam literatúry obsahuje celkovo 219 citácií nosnej domácej a zahraničnej literatúry, ktoré sú uvedené správne a jednotne.

Práca po formálnej stránke spĺňa kritériá habilitačnej práce a nemám k nej závažné pripomienky, naopak vyzdvihujem jej prehľadnú štruktúrovanosť. Na základe podkladov možno konštatovať, že práca spĺňa požadované kritériá originality.

Obsahová stránka

V úvode habilitačnej práce autor siaha do histórie antibiotickej liečby. V prvej kapitole objasňuje mechanizmy ako prirodzenej tak získanej antibiotickej rezistencie s dôrazom na enzymatickú inaktiváciu antibiotík, zníženú permeabilitu bakteriálnych membrán, efluxné systémy, zmenu väzobného miesta a cieľového enzýmu a ochranu cieľového miesta.

V druhej kapitole popisuje klinicky významné rezistentné patogény. Podrobne sa venuje špecifickým gramnegatívnym patogénom – *Klebsiella* sp., *Acinetobacter* sp, *P. aeruginosa*, ktoré boli predmetom jeho skúmania. Sumarizuje konkrétne molekulárne mechanizmy rezistencie, klinický význam týchto patogénov a možnosti ich liečby.

V tretej kapitole predstavuje princípy boja s antimikrobiálnou rezistenciou. Analyzuje viaceré stratégie ako je stratégia obmedzenia rezervných antimikrobiálnych liečiv, stratégia preautorizácie, či revízia ATB liečby so spätnou väzbou ako aj dopady týchto stratégií na klinické, ekonomické a mikrobiologické výsledky.

Štvrtá kapitola hodnotí mnohostranný vplyv pandémie COVID-19 na antimikrobiálnu rezistenciu (AMR) a to ako v komunitnom tak v nemocničnom prostredí. Prináša konkrétne údaje o nadužívaní antibiotík počas pandémie. Upozorňuje na zaujímavý fakt, že trendy AMR u grampozitívnych baktérií zostali počas pandémie prevažne stabilné, ale gramnegatívna AMR vykazovala znepokojujúci rastúci trend, čo autora správne viedlo k tomu, že sa v svojom výskume venuje gramnegatívnym patogénom.

Autor si stanovil nasledovné ciele práce:

Hlavný cieľ:

Analyzovať výskyt epidemiologicky závažných gramnegatívnych baktérií (*Klebsiella* sp., *Acinetobacter* sp. a *P. aeruginosa*), typy a trendy antimikrobiálnej rezistencie v

peripandemickom období (2018–2024), s dôrazom na porovnanie reprofilizovaných a nereprofilizovaných pracovísk UNLP Košice.

Špecifické ciele:

Vyhodnotiť zmeny v prevalencii a profile najvýznamnejších gramnegatívnych patogénov (*Klebsiella* sp., *Acinetobacter* sp. a *P. aeruginosa*) pred pandémiou, počas nej a po jej skončení.

Porovnať trendy AMR medzi reprofilizovanými pracoviskami s vysokou expozíciou pacientov s COVID-19 a nereprofilizovanými pracoviskami v UNLP Košice.

Vyhodnotiť zmeny v citlivosti vybraných bakteriálnych kmeňov na ATB v sledovanom období a medzi jednotlivými pracoviskami.

Analyzovať mechanizmy rezistencie v jednotlivých obdobiach s dôrazom na ich dynamiku v čase.

Posúdiť vplyv pandémie na výskyt multirezistentných gramnegatívnych baktérií na základe mikrobiologických trendov.

Výskum prebiehal na vybraných pracoviskách Univerzitnej nemocnice L. Pasteura (UNLP) formou retrospektívnej observačnej štúdie. Zaradené boli tri reprofilizované pracoviská a nim spektrom pacientov zodpovedajúce tri nereprofilizované pracoviská. Analyzované boli dáta z obdobia od 1. januára 2018 do 31. decembra 2024, rozdelené na predpandemické, pandemické a postpandemické obdobie. Išlo o retrospektívnu analýzu klinicko-epidemiologických údajov, ktorá zahŕňala vyhodnotenie počtu hospitalizácií pacientov na jednotlivých pracoviskách prostredníctvom informačného systému KNIS.

Práca priniesla tieto kľúčové závery:

1. Potvrdila signifikantný vplyv pandémie COVID-19 na počty hospitalizovaných pacientov, avšak s odlišnou dynamikou na reprofilizovaných a nereprofilizovaných pracoviskách. Na reprofilizovaných internistických a chirurgických klinikách sa počas vrcholu pandémie zaznamenal štatisticky významný pokles hospitalizácií, reprofilizované pracovisko OAIM zaznamenalo počas pandémie výrazný nárast počtu hospitalizácií. Na nereprofilizovaných pracoviskách trend k zmene počtu hospitalizovaných pacientov pozorovaný nebol.
2. Potvrdila vplyv pandémie COVID - 19 na výskyt sledovaných gramnegatívnych patogénov. Počas pandemických rokov bol výskyt všetkých troch sledovaných

patogénov signifikantne vyšší na reprofilizovaných pracoviskách v porovnaní s nereprofilizovanými. Najvýraznejší rozdiel sa týkal izolátov *Acinetobacter* sp.

3. Odhalila komplexné trendy v rezistencii sledovaných patogénov na kľúčové ATB, pričom sa prejavili výrazné rozdiely medzi pracoviskami oboch nemocníc v neprospech dolnej nemocnice, kde sú umiestnené reprofilizované pracoviská. *Acinetobacter* sp. však vykazoval extrémnu rezistenciu voči takmer všetkým testovaným ATB na všetkých pracoviskách počas celého sledovaného obdobia.
4. Ukázala signifikantné zmeny v mechanizmoch rezistencie počas pandémie, najmä v prípade *Klebsiella* sp. V oboch nemocničných systémoch bol zaznamenaný štatisticky významný pokles prevalence ESBL a súčasne signifikantný nárast prevalence karbapenemáz, čo predstavuje nebezpečný trend. Prevalencia kľúčových mechanizmov rezistencie zostávala signifikantne vyššia v dolnej nemocnici.
5. Poukázala na výrazné rozdiely v spotrebe antibiotík medzi nemocnicami a vplyv pandémie. Celková spotreba ATB bola už pred pandemiou vyššia v dolnej nemocnici. Počas pandémie v dolnej nemocnici výrazne vzrástla hlavne spotreba meropenemu.
6. Pri hodnotení klinickej použiteľnosti antibiotík odhalila zásadné rozdiely v dostupnosti účinných liečiv. Horná nemocnica si udržala určitý terapeutický potenciál, s možnosťou použiť viaceré ATB voči *Klebsiella* sp. a *P. aeruginosa*, v dolnej nemocnici je situácia veľmi nepriaznivá. Kritická je situácia pri *Acinetobacter* sp.

Habilitačná práca demonštruje dlhoročné medicínske a vedecké skúsenosti autora v uvedenej problematike. Poskytuje komplexnú analýzu vývoja rezistencie gramnegatívnych patogénov v prostredí univerzitnej nemocnice, čo je kľúčové pre nastavenie lokálnych odporúčaní pri empirickej antibiotickej terapii. Autor poukazuje na to, ako zvýšená spotreba širokospektrálnych antibiotík a špecifiká intenzívnej starostlivosti počas pandémie ovplyvnili rezistenciu v nemocničnom prostredí. Toto je originálny prínos, keďže podobných analýz z nášho regiónu je zatiaľ minimum. Zistenia práce majú priamy význam pre optimalizáciu antimikrobiálnej liečby v nemocnici. Práca umožňuje porovnanie s medzinárodnými dátami a môže slúžiť ako základ pre multicentrické štúdie v oblasti antimikrobiálnej rezistencie. Dôsledná analýza trendov s využitím mikrobiologických a klinických údajov dokumentuje schopnosť autora realizovať epidemiologicky relevantný výskum so zreteľom na klinické dôsledky.

K práci nemám žiadne zásadné pripomienky, iba otázky doplnujúceho charakteru:

1. Aká by mohla byť úloha umelej inteligencie v optimalizácii antimikrobiálnej liečby v klinickej praxi?
2. V závere práce prinášate návod na riešenie AMR v UNLP. Ako konkrétne navrhujete riešiť kritickú situáciu s rezistenciou *Acinetobacter* sp.?

Záver.

Odporúčam prácu v predloženej forme prijať a na jej základe odporúčam udeliť MUDr. Štefanovi Porubčinovi, PhD. titul docent pre odbor Vnútorné choroby.

V Košiciach 15.8.2025 doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

email: sylvia.drazilova@upjs.sk