

Multiplorezistentni *Acinetobacter baumannii* (MRAB) – deset godina nakon pojave prvih izolata u Hrvatskoj

Ivana GOIĆ-BARIŠIĆ, doc. dr. sc., prim.,
dr. med., specijalist medicinske mikrobiolo-
logije s parazitologijom

Klinički zavod za mikrobiologiju KBC Split

Ključne riječi

Acinetobacter baumannii
rezistencija
bolničke infekcije

Key words

Acinetobacter baumannii
multidrug-resistance
nosocomial infections

Primljeno: 2012–04–04

Received: 2012–04–04

Prihvaćeno: 2012–06–27

Accepted: 2012–06–27

Pregledni članak

Tijekom proteklih desetljeća *Acinetobacter baumannii* je postao jedan od vodećih uzročnika bolničkih infekcija širom svijeta. Studija koja je istraživala prevalenciju infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja među 75 zemalja na pet kontinenata potvrdila je da je *A. baumannii* na petom mjestu po učestalosti infekcija. Dijelom je to posljedica njegove izuzetne sposobnosti da perzistira u bolničkoj sredini i brojnih mehanizama rezistencije, izazivajući infekcije prvenstveno u jedinicama intenzivnog liječenja kod oboljelih s opekotinama, mehaničkom potpornom ventilacijom, teško bolesnih i oslabljenih bolesnika. Do danas su poznati i opisani brojni mehanizmi rezistencije prisutni kod ovog mikroorganizama, pa ipak njegovo širenje unutar bolničkih sredina vrlo je teško kontrolirati. Ovaj problem izuzetno je naglašen u nekoliko najvećih hrvatskih bolnica gdje su opisane epidemije uzrokovane multiplorezistentnim *A. baumannii* (MRAB).

Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB) – ten years after the onset of these isolates in Croatia

Review article

Over the past few decades *Acinetobacter baumannii* has emerged as one of the leading nosocomial pathogens throughout the world. In a prevalence study of infections in intensive care units conducted among 75 countries of the five continents, this microorganism was found to be the fifth most common pathogen. This is partly due to its intrinsic aptitude to persist in the hospital setting and acquire multiple resistance mechanisms, with many infections concentrated in intensive care, burns or high dependency units treating severely ill or debilitated patients receiving mechanical ventilation. While we know a great deal about the mechanisms responsible for antimicrobial resistance in this microorganism we see ourselves unable to stop it. This problem continues to escalate in several largest Croatian hospitals reporting outbreaks caused by multidrug-resistant *A. baumannii* (MRAB).

Uvod

Rod *Acinetobacter* prošao je brojnu, vrlo često zbu-
njujuću taksonomsku povijest od 1954. godine do danas
kada sa sigurnošću možemo razlikovati 25 imenovanih
vrsta i 9 neimenovanih genomskih vrsta [1]. To su gram
negativni kokobacili, obvezni aerobi koji ne razgrađuju
šećere, a današnji naziv dolazi od grčke riječi "akinetos"
što znači nepokretan. Najpoznatiji predstavnik unutar ro-
da je vrsta *Acinetobacter baumannii*, mikroorganizam ko-
ji je postao jedan od vodećih uzročnika hospitalnih infek-
cija u svim zemljama svijeta, posebno u jedinicama inten-
zivnog liječenja.

A. baumannii predstavnik je *A. baumannii* grupe (rani-
je kompleksa) koja po novijoj klasifikaciji obuhvaća
Acinetobacter pittii i *Acinetobacter nosocomialis* (ranije
označene kao *Acinetobacter* genomске vrste 3 i 13TU)
[1]. Iako se *A. nosocomialis* i *A. pittii* opisuju kao mikorga-
nizmi koji dobivaju na značenju kao uzročnici infekcija u
jedinicama intenzivnog liječenja, *A. baumannii* ima naj-
veći klinički značaj i predstavlja velik problem u liječenju
bolesnika s hospitalnom infekcijom [2]. Novija literatura
opisuje ovaj mikroorganizam kao bolnički oksimoron koji
predstavlja prijetnju rezistencijom na sve skupine antibi-
otika (engl. *pan-drug-resistant menace*) [1]. Ishodište in-
fekcije ovim mikroorganizmom uvijek treba tražiti unutar

bolničke sredine, gdje su u pravilu prisutni multiplerezistentni izolati *A. baumannii* (MRAB) [3]. MRAB izolati iskazuju rezistenciju na tri ili više skupina antibiotika koje je moguće primijeniti u liječenju infekcija uzrokovanih ovim mikroorganizmom (aminoglikozidi, karbapenemi, cefalosporini i kinoloni) [4]. Iako za sada rijetki, opisani su i pandrug rezistentni izolati (PDR) *A. baumannii* koji iskazuju rezistenciju na sulbaktam, minociklin, tigeciklin i kolistin predstavljajući u pravom smislu za ovaj uzročnik kraj antibiotikskog razdoblja [5].

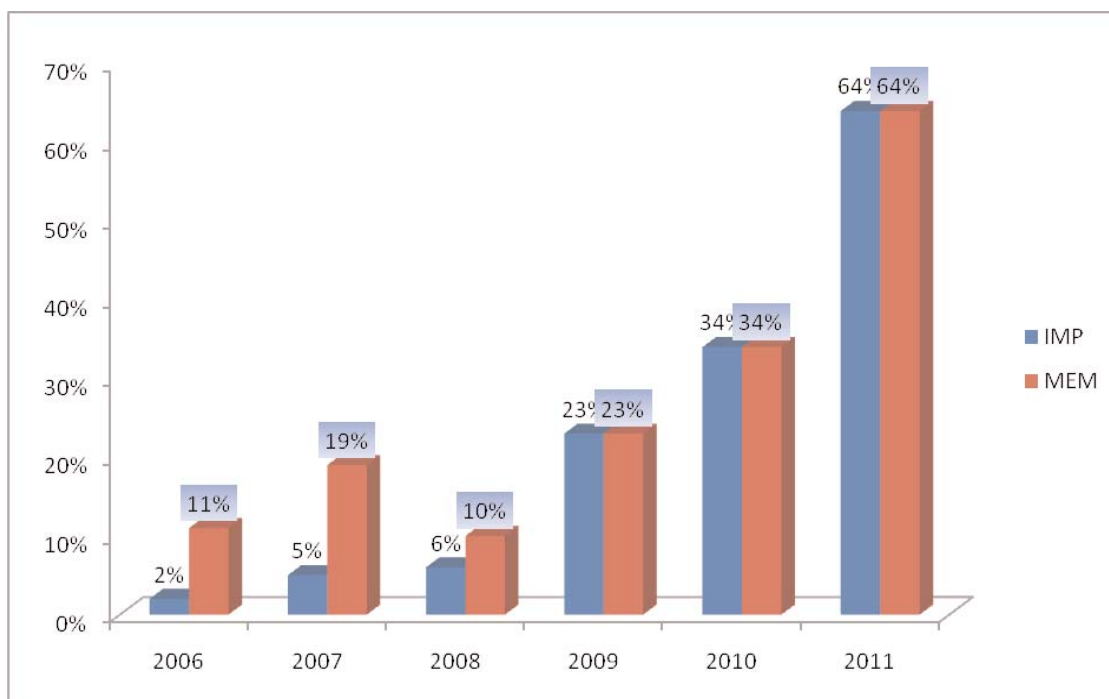
Epidemiologija i činitelji virulencije

Pojedini pripadnici roda *Acinetobacter* su saprofiti široko rasprostranjeni u prirodi, te predstavljaju izvor kolonizacije probavnog sustava čovjeka. *A. baumannii* visoko je prilagođen bolničkoj sredini te se vrlo rijetko izolira kod ljudi kao kolonizacija na koži (0,5–3 %) ili u stolici (0,8 %) [1, 3]. Većina kliničkih izolata *A. baumannii* koji uzrokuju infekcije hospitaliziranih bolesnika metodama genotipizacije raspoređena je u tri Europska (internacionalna) klona, od kojih su Europski klon I (EU I) i Europski klon II (EU II) dominantni u mnogim dijelovima Europe [3]. Posebna obilježja pridonose uspjehu ovog mikroorganizma i možemo ih smjestiti unutar dvije grupe koje predstavljaju i činitelje virulencije ovog mikroorganizma [1]. Propustljivost vanjskog membranskog omotača *A. baumannii*

(manja od 5 % u usporedbi s drugim Gram-negativnim mikroorganizmima), urođena smanjena osjetljivost na antibiotike u kombinaciji s brzim stjecanjem mehanizama rezistencije pomoću mutacija ili genetičkih elemenata (plazmidi, transposoni ili insercijske sekvencije) zaslužni su za brzi nastanak MDR izolata. Druga, ne manje značajna, osobina ovog mikroorganizma je sposobnost preživljavanja u vlažnom i suhom okruženju, i do 4 mjeseca, pri čemu sposobnost stvaranja biofilma ima značajnu ulogu [1, 3]. Nedavno objavljena studija Espinal i suradnika potvrdile su da je preživljavanje biofilm formirajućih izolata *A. baumannii* bilo dvostruko duže (36 u odnosu na 15 dana) u odnosu na izolate koji nisu imali sposobnost stvaranja biofilma [6]. Izolati koji imaju sposobnost stvaranja biofilma u pravilu su multiplerezistentni izolati, jer biofilm predstavlja zajednicu dobro strukturiranih mikrokolonija koja ima sposobnost dugotrajnog preživljavanja i izmjene genskog materijala [7]. Stvaranju biofilma prethodi kolonizacija bolesnika izolatima *A. baumannii*, što se vrlo često dešava u jedinicama intenzivnog liječenja [3, 7].

Acinetobacter baumannii u Hrvatskoj – proširenost i rezistencija

Karbapenemi (imipenem, meropenem) kao antibiotici najšireg spektra predstavljali su terapijsko rješenje za liječenje infekcija uzrokovanih *A. baumannii* sve do pojave



Slika 1. Postotak rezistencije na karbapeneme kliničkih izolata *A. baumannii* u Hrvatskoj od 2006. do 2011. godine prema podacima Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Figure 1. The percentage of carbapenem-resistant *A. baumannii* clinical isolates in Croatia in the period from 2006 to 2011 according to the Academy of Medical Sciences of Croatia data

karbapenem rezistentnih izolata. Zabrinjavajući postotak rezistentnih izolata *A. baumannii* na karbapeneme posljednjih godina u Hrvatskoj prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) iznosi i do 90 % u većim hrvatskim bolnicama [8]. Povećana potrošnja karbapenemskih antibiotika zabilježena početkom stoljeća u svim većim bolnicama u Hrvatskoj imala je za posljedicu porast rezistencije kliničkih izolata *A. baumannii* na meropenem, koji se kao novi karbapenemski antibiotik počeo koristiti 2001. godine. Njegova opravdana primjena kod izolata koji luče β -laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum β -lactamase*; ESBL) odrazila se na rezistenciju gram-negativnih nefermentirajućih bakterija, prvenstveno *A. baumannii*. Prvi objavljeni podaci o molekularnoj osnovi rezistencije na karbapeneme kliničkih izolata *A. baumannii* u Hrvatskoj potječu iz KBC Split i naglašavaju ulogu insercijske sekvencije ISAbal1 smještene neposredno uzvodno od *bla-oxa-51* gena u ekspresiji rezistencije na karbapeneme [9,10]. Budući da je riječ o mobilnom elementu, povećana potrošnja karbapenemskih antibiotika početkom stoljeća imala je za posljedicu pomak insercijske sekvencije u odnosu na oksacilinazu OXA-107 unutar intrinzične skupine OXA-51-like enzima. Isti rezultati, ali bez podataka o sekvencioniranju OXA-51 intrinzične oksacilinaze dokazani su na izolatima iz OB Pula početkom 2012. godine [11]. Podaci odbora za praćenje rezistencije u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2008. godine pokazuju razliku u osjetljivosti unutar karbapenemske skupine antibiotika, te gotovo svi mikrobiološki laboratoriji koji sudjeluju u radu Odbora imaju veći postotak rezistentnih izolata *A. baumannii* na meropenem u odnosu na imipenem (Slika 1). Sve do 2007. godine postotak rezistentnih izolata *A. baumannii* nije prelazio 10 % na imipenem i 20 % na meropenem, te je racionalnijom primjenom karbapenema 2008. godine po prvi put zabilježen postotak rezistencije na oba karbapenema ispod 10 %.

Većina do sada objavljenih radova potvrđuje pripadnost multiplih izolata iz jedne bolnice istom klonu tijekom višegodišnjeg razdoblja praćenja [12, 13]. Takve klonove možemo smatrati endemičnim žarištem za širenje i nastanak hospitalnih infekcija, s različitim epidemijским potencijalom. U KBC Split takav klon zabilježen po prvi put 2002. godine bio je prisutan sve do 2009. godine, te je dodatnom genotipizacijom unutar velikog međunarodnog ARPAC projekta smješten u Europski (internacionalni) klon 1 [13]. Tijekom posljednjih godina došlo je do promjene u klonskoj pripadnosti i dramatičnog porasta rezistencije na oba karbapenemska antibiotika kao posljedica širenja sasvim novog klona unutar najvećih bolnica u Hrvatskoj [14, 15, 16]. Razlog značajnom porastu rezistencije leži u nekontroliranom širenju novog klona *A. baumannii* koji je tijekom siječnja 2009. godine premještajem bolesnice iz OB Mostar došao i u KBC Split. Nekontrolirano širenje unutar nekoliko jedinica intenzivnog liječenja ovog novog klona (tzv. "mostarski klon") imalo je za

posljedicu veći broj koloniziranih bolesnika, povećanje broja kliničkih izolata MRAB i značajan porast rezistencije na karbapeneme (89,6 %) u KBC Split u odnosu na prethodne godine [8]. Molekularna istraživanja osnove rezistencije novog klona *A. baumannii* otkrila su prisustvo OXA-90 gena (podvrsta unutar OXA-51/66 skupine), dok je sekvencioniranje *bla*_{OXA-40}-like amplikona potvrdilo prisustvo gena koji kodiraju OXA-72 oksacilinazu, te prisustvo gena za VIM karbapenemazu [15, 16]. Nedavno publicirani podaci navode da je novi klon *A. baumannii*, koji pripada Europskom (internacionalnom) klonu 2, prisutan i u KBC Zagreb [14]. Liječenje infekcija uzrokovanim izolatima *A. baumannii* koji pripadaju EU 2 klonu predstavlja izuzetan problem kliničarima u svakodnevnom radu. Većina takvih izolata može se u rutinskom radu prepoznati već po izgledu antibiograma, te osjetljivosti samo na kolistin i tobramicin. Određeni postotak MRAB izolata iskazuje smanjenu osjetljivost na ampicilin/subaktam, a vrijednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) na tigeciklin iznosi 1–2 mg/L. Nastavak istraživanja na kliničkim izolatima *A. baumannii* prikupljenim tijekom desetogodišnjeg razdoblja praćenja ovog mikroorganizma u KBC Split otkrila su jaču sposobnost stvaranja biofilma trahealnih izolata koji pripadaju EU II (tzv. "mostarski klon") u odnosu na pripadnost EU I klonu [17]. Dobiveni podaci predstavljaju korak naprijed u istraživanjima patogeneze i virulencije ovog mikroorganizma i dijelom odgovor o uspješnosti preživljavanja MRAB u bolničkoj sredini.

Zaključak i preporuke

Klinički mikrobiolog kao dio tima za hospitalne infekcije mora na vrijeme prepoznati i pravovremeno reagirati epidemiološkim mjerama koje su na raspolaganju u situacijama širenja MRAB. Potrebno je zaustaviti širenje ovih izolata unutar jedinica intenzivne njege primjenom strogih pravila kontaktne izolacije svakog bolesnika s kolonizacijom/infekcijom MRAB i pojačati epidemiološki nadzor ako ne želimo izgubiti bitku s ovom multiplerezistentnom bakterijom. Mjere kontrole bolničkih infekcija obuhvaćaju obaveznu izolaciju koloniziranih bolesnika, edukaciju bolničkog osoblja, higijenu ruku bolničkog osoblja, dekontaminaciju površina preparatima na bazi vodikovog peroksida, klorida ili alkohola [18, 19]. Upravo publicirani podaci poljske skupine autora navode dobre rezultate u kontroli bolničkih infekcija pomoću para vodik peroksida (VHP-*vaporized hydrogen peroxide*). VHP je mobilni sistem za dezinfekciju i sterilizaciju soba pri nižim temperaturama (20–45 °C) koji se po literaturnim navodima pokazao uspješnim u kombinaciji s drugim mjerama kontrole bolničkih infekcija [20, 21]. Redovito uzimanje nadzornih kultura obrisaka vestibula nosa, pazuha i rektuma na MRAB u jedinicama intenzivnog liječenja pravovremeno će otkriti kolonizaciju kože i probavnog sustava hos-

pitaliziranih bolesnika. Posebnu pažnju zahtijevaju bolesnici na mehaničkoj potpornoj ventilaciji gdje je naglašena upotreba zatvorenog trahealnog sukcijskog sistema, dekontaminacija ruku uporabom alkoholnog gela, jasne upute za čišćenje respiracijskog uređaja, te primjena inhalirajuće forme kolistina kod bolesnika s ventilator udruženom pneumonijom [3, 22].

Literatura

- [1] Roca I, Espinal P, Vila-Farres X, Vila J. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. *Front Microbiol* 2012;3:148.
- [2] Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011;52: 879–891.
- [3] Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009; 73:355–63.
- [4] Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006;55:1619–29.
- [5] Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1179–81.
- [6] Espinal P, Marti S, Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Hosp Infect* 2012; 80: 56–60.
- [7] Wroblewska M, Sawicka-Grzelak A, Luczak M, Sivan A. Biofilm production by clinical strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients hospitalized in two tertiary care hospitals. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 53:140–4.
- [8] Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2011. godini. AMZH, Zagreb 2012.
- [9] Goić-Barišić I, Bedenić B, Tonkić M, Katić S, Kalenić S, Punda-Polić V. First report of molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in different intensive care units in University Hospital Split, Croatia. *J Chemother* 2007; 19: 416–8.
- [10] Goić-Barišić I, Bedenić B, Tonkić M, et al. Occurrence of OXA-107 and ISAbal1 in carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* from Croatia. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3348–9.
- [11] Vranic-Ladavac M, Budimir A, Bošnjak Z, et al. Clonal outbreak of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter baumannii* in a Croatian hospital. 22nd ECCMID, London 2012; P1527.
- [12] Peleg Ay, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21: 538–82.
- [13] Towner KJ, Levi K, Vlasiadi M; ARPAC Steering Group. Genetic diversity of carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 161–7.
- [14] Franolić-Kukina I, Bedenić B, Budimir A, Herljević Z, Vraneš J, Higgins PG. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-72-positive *Acinetobacter baumannii* in a Croatian university hospital. *Int J Inf Dis* 2011;15:706–9.
- [15] Goić-Barisic I, Towner KJ, Kovačić A, et al. Outbreak in Croatia caused by a new carbapenem-resistant clone of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-72 carbapenemase. *J Hosp Infect* 2011; 77(4):368–369.
- [16] Goić-Barisic I, Kaliterna V. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – the pathogen with no borders? *Med Glas* 2011;8:312–3.
- [17] Kaliterna V, Goić-Barisic I. The ability of biofilm formation in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* belonging to two different European clones causing outbreaks in the Split University Hospital. *J Chemother* 2013; in press
- [18] Chmielarczyk A, Higgins PG, Wojkowska-Mach J, et al. Control of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* infections using vaporized hydrogen peroxide. *J Hosp Infect* 2012; 81:239–45.
- [19] Otter JA, Yezli S, Schouten MA, van Zanten AR, Houmes-Zielman G, Nohlmans-Paulssen MK. Hydrogen peroxide vapor decontamination of an intensive care unit to remove environmental reservoirs of multidrug-resistant gram-negative rods during an outbreak. *Am J Infect Control*. 2010;38:754–6.
- [20] Falagas ME, Thomaidis PC, Kotsantis IK, Sgouros K, Samonis G, Karageorgopoulos DE. Airborne hydrogen peroxide for disinfection of the hospital environment and infection control: a systematic review. *J Hosp Infect* 2011; 78:171–7.
- [21] Ray A, Perez F, Beltramini AM, et al. Use of vaporized hydrogen peroxide decontamination during an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1236–41.
- [22] Wilks M, Wilson A, Warwick S, et al. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 654–8.