

# Liječenje infekcije mekog tkiva i osteomijelitisa uzrokovanih multirezistentnim *Acinetobacter baumannii* nakon operacije prijeloma tibije: prikaz slučaja

## Treatment of soft tissue infection and osteomyelitis with multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* following a tibial fracture surgery: case report

Jasenka Škrilin<sup>1</sup>, Srećko Budi<sup>2</sup>, Andrea Janeš<sup>1\*</sup>, Katarina Dujmović<sup>1</sup>, Karolina Dobrović<sup>1</sup>, Sandra Šestan-Crnek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

**Sažetak. Cilj:** Cilj je prikazati kirurško i antimikrobno liječenje komplicirane kirurške infekcije uzrokovane *Acinetobacter baumannii*. **Prikaz slučaja:** 57-godišnja pacijentica bila je premještena u našu ustanovu tri tjedna nakon osteosinteze proksimalnog multifragmentarnog prijeloma tibije s postoperacijskom infekcijom kosti i mekog tkiva uzrokovanom *A. baumannii*. Prema nalazu iz vanjske ustanove, osim na karbapeneme, fluorokinolone i aminoglikozide, soj je bio rezistentan i na sulbaktam i kolistin. U trenutku prijama pacijentica je bila febrilna, povišenih upalnih parametara i na terapiji ciprofloksacinom i rifampicinom. U našoj ustanovi ponovno su uzeti mikrobiološki uzorci iz kojih je bio izoliran multirezistentan *A. baumannii*, ali osjetljiv na sulbaktam i kolistin. Uz nekrektomiju mekog tkiva i sekvestrektomiju zahvaćenog dijela kosti te rekonstrukcijsko kirurško liječenje, provedena je i kombinirana terapija kolistinom i fosfomicinom tijekom 14 dana. Nakon 23 dana hospitalizacije pacijentica je dobrog općeg stanja i lokalnog nalaza otpuštena na fizikalnu terapiju. **Zaključak:** *A. baumannii* uzrokuje manje od 3 % kirurških infekcija, a osobito su rizični pacijenti s prethodnim ozljedama kosti i mekog tkiva te prethodno provedenom antibiotskom terapijom. Kolistin je terapija izbora za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim *A. baumannii*. Iako je *A. baumannii* intrinzično rezistentan na fosfomicin, smatra se kako se u kombinaciji s kolistinom postiže sinergističko djelovanje. Budući da je fosfomicin mala molekula, dobro prodire i u biofilm. Kod naše pacijentice kombinacijom antimikrobne terapije i kirurškog liječenja postignut je odličan klinički ishod.

**Ključne riječi:** *Acinetobacter baumannii*; fosfomicin; kirurška infekcija; kolistin

**Abstract. Aim:** The aim was to present surgical and antimicrobial treatment of complicated surgical site infection (SSI) caused by *A. baumannii*. **Case report:** 57-year-old female patient was admitted 3 weeks after plate osteosynthesis for proximal tibial multifragmented fracture. The surgery was performed in another institution. She presented with SSI and osteomyelitis due to *A. baumannii*. According to microbiology results from another institution, the strain was resistant to carbapenems, fluoroquinolones, aminoglycosides, and to sulbactam and colistin. At presentation she was already being treated with ciprofloxacin and rifampicin but was nevertheless febrile with elevated inflammation markers. New sets of microbiology samples were taken, and the cultures yielded a multi-drug resistant *A. baumannii*, although sensitive to sulbactam and colistin. In addition to soft tissue necrectomy and sequestrectomy of devitalized bone with subsequent reconstructive surgery, the patient was treated with 14-day long parenteral combination therapy – colistin and fosfomycin. After 23-day-long hospitalization, the patient was transferred to physical rehabilitation clinic in good general

**\*Dopisni autor:**

Andrea Janeš, dr. med.

Zavod za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije

Klinička bolnica Dubrava

Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

e-mail: janes.andrea.mef@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

health and with satisfactory wound healing. **Conclusion:** *Acinetobacter baumannii* causes less than 3 % of SSI-s, and patients with previous traumatic injuries and antibiotic therapy are most at risk. Colistin is preferred therapy for multi-drug resistant *A. baumannii*. Although *A. baumannii* is intrinsically resistant to fosfomycin, it is thought that combination therapy with colistin yields synergy. Since fosfomycin is a small molecule, it penetrates biofilm well. Due to extensive surgical and antimicrobial treatment, our patient had a good clinical outcome.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*; colistin; Fosfomycin; surgical site infection

## UVOD

Infekcije povezane s bolničkom skrbi značajan su uzrok mortaliteta i morbiditeta, a u pravilu ih uzrokuju multirezistentne, ekstenzivno rezistentne i, nažalost, u današnje vrijeme sve češće, panrezistentne bakterije<sup>1-3</sup>. Od bakterijskih uzročnika infekcija povezanih s bolničkom skrbi najzastupljeniji su gram-pozitivni koki (*Staphylococcus aureus* i koagulaza-negativni stafilokoki), a potom slijede gram-negativne bakterije: među prvima po učestalosti one iz roda *Enterobacteriaceae*, a potom nefermentativne bakterije poput predstavnika iz roda *Pseudomonas* i *Acinetobacter*<sup>3</sup>. U Hrvatskoj, ali i u ostalim zemljama jugoistočne Europe, *A. baumannii* jedan je od glavnih uzročnika bolničkih infekcija te predstavlja osobit izazov u liječenju jer je uglavnom rezistentan na beta-laktamske antibiotike, uključujući karbapeneme, kao i na fluorokinolone, aminoglikozide i trimetoprim-sulfametoksazol<sup>4</sup>. Neki od antibiotika korištenih u liječenju infekcija uzrokovanih multirezistentnim acinetobakterom su sulbaktam, inhibitor beta-laktamaze, i kolistin (polimiksin E). Među sojevima u Hrvatskoj rezistencija na sulbaktam je 49 %, dok se rezistencija na kolistin bilježi sporadično<sup>5</sup>. Kolistin se smatra terapijom izbora za većinu infekcija uzrokovanih multirezistentim i ekstenzivno rezistentnim<sup>6</sup> *A. baumannii*, a može se primjenjivati kao monoterapija ili kombinirana terapija<sup>6-8</sup>. Sulbaktam također ima svoje mjesto, osobito u liječenju pneumonija, ali i ostalih infekcija uzrokovanih acinetobakterom kao dodatak kolistinu<sup>7,9</sup>. Jedna od najčešćih i najtežih nuspojava kolistina jest nefrotoksičnost<sup>10</sup>. Ni kolistin ni sulbaktam nisu idealni u svom profilu

kliničke učinkovitosti, + odnosno nuspojava, međutim, sve se češće susreću sojevi rezistentni čak i na ta dva antibiotika zadnje linije te smo u tom slučaju takve infekcije primorani liječiti kombinacijom različitih antibiotika i/ili primjenom antibiotika u njihovoj *off-label* indikaciji.

Kirurške infekcije *A. baumannii* nisu česte, ali kada nastupe zahtijevaju opsežnu kiruršku resekciju.

Kirurške infekcije *A. baumannii* nisu česte, ali kada nastupe, zahtijevaju opsežnu kiruršku resekciju, često kombiniranu i dugotrajnu antimikrobnu terapiju te povećavaju morbiditet i troškove liječenja. Pod osobitim rizikom su pacijenti s ozljedama kože, mekog tkiva i kosti, dugotrajno hospitalizirani i prethodno liječeni antimikrobnom terapijom.

ciju, često kombiniranu i dugotrajnu antimikrobnu terapiju te povećavaju morbiditet i troškove liječenja<sup>11,12</sup>.

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentica u dobi od 57 godina, dotad zdrava i bez poznatih komorbiditeta, zadobila je ozljedu desne potkoljenice padom na skijanju. Radilo se o multifragmentarnom prijelomu desne tibije koji je saniran osteosintezom u jednoj hrvatskoj klinici za ortopediju. Poslijeoperacijski pacijentica razvija sindrom odjeljka te je u istoj ustanovi bila učinjena fasciotomija i nekrektomija.

Tijekom operacije bili su uzeti mikrobiološki uzorci tkiva i bris rane te poslani u laboratorij za mikrobiologiju pri jednom hrvatskom kliničkom bolničkom centru. Ondje je izoliran panrezistentan *A. baumannii* – rezistentan na fluorokinolone, karbapeneme, aminoglikozide, sulbaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, ali i kolistin<sup>6</sup>. Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) kolistina utvrđena metodom epsilometar testa (E-test) iznosila je 6 mg/L. Poslijeoperacijski je pacijentici ordinirana empirijska terapija: ciprofloksacin parenteralno u dozi 2 × 400 mg i rifampicin peroralno 1 × 600 mg. Nakon prispjeća antibiograma i izostanka kliničkog odgovora na kirurške i medikamentozne mjere pacijentica je upućena u Kliničku bolnicu Dubrava u Zagrebu radi daljnje kirurške rekon-

strukcije i antibiotskog liječenja. U trenutku dolaska u našu ustanovu prošlo je tri tjedna od prvog kirurškog zahvata i tri dana od fasciotomije. Pacijentica je bila treći dan na gore navedenoj antibiotskoj terapiji, no unatoč tome bila je febrilna do 38.8 °C. Pri lokalnoj inspekciji desne noge tibija je bila eksponirana s periostalnom nekrozom duljine 20 cm i proksimalno vidljivim vijcima i pločicama. Prednji potkoljenski mišići bili su nekrotični, a klinički je uočena i ozljeda peronealnog živca s visećim stopalom. Sljedećeg dana uzet je bris rane i poslan u naš Zavod za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije, a dan poslije pristupilo se kirurškoj reviziji. U trenutku operacije utvrdio se puni opseg lokalne infekcije kože i potkožnog tkiva i osteonekroza dijela tibije (slika 1). Učinjena je nekrektomija mekog tkiva, sekvestrektomija nekrotične kosti i nekrektomija tetive prednjeg tibijalnog mišića. Tijekom operacije uzeti su uzorci tkiva za mikrobiološku analizu. Tkivno-mišićni defekt prekriven je fasciokutanim bipedikularnim režnjem te je potkoljenica imobilizirana. Postoperativno je učinjena korekcija antimikrobne terapije prema posljednjem dostupnom mikrobiološkom nalazu iz vanjske ustanove te je u terapiju uveden kolistin u dozi 3 × 3 milijuna internacionalnih jedinica parenteralno i fosfomicin u dozi 3 × 8 g parenteralno. U trenutku ordiniranja terapije pacijentica je i dalje bila febrilna, a biokemijski laboratorijski nalazi iznosili su: leukociti (Leu) 10.6 × 10<sup>9</sup>/L (normalan raspon 3.4 – 9.7



**Slika 1.** Intraoperacijski prikaz desne potkoljenice uz eksponirani osteosintetski materijal i nekrotično tkivo prije nekrektomije i rekonstrukcije.

× 10<sup>9</sup>/L), c-reaktivni protein (CRP) 189.8 mg/L (normalan raspon < 5.0 mg/L), kreatinin 64 μmol/L (normalan raspon 53 – 106 μmol/L), aspartat-aminotransferaza (AST) 25 U/L (normalan raspon 8 – 30 U/L), alanin-aminotransferaza (ALT) 24 U/L (normalan raspon 10 – 36 U/L), gama-glutamil-aminotransferaza GGT 67 U/L (normalan raspon 9 – 35 U/L).

Drugi postoperativni dan pristigao je mikrobiološki nalaz brisa rane uzetog po prijemu: izoliran je *A. baumannii* rezistentan na fluorokinolone, karbapeneme, aminoglikozide i trimetoprim/sulfametoksazol, ali osjetljiv na sulbaktam i kolistin. Minimalna inhibitorna koncentracija kolistina utvrđena E-testom iznosila je 0.75 mg/L te je izolirani soj prema graničnim vrijednostima Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST*) interpretiran i referiran osjetljiv na kolistin. E-testom je utvrđena i minimalna inhibitorna koncentracija fosfomicina koja je iznosila 48 mg/L. Prema EUCAST-u nema interpretativnih kriterija za fosfomicin kod *A. baumannii*.

Na ordiniranu terapiju došlo je do pada febriliteta, no četvrtog postoperativnog dana uočena je nekroza proksimalnog dijela mišićnog presatka. Pet dana nakon prve operacije u našoj ustanovi nekrotični režanj je odstranjen, a sljedećeg dana pristupilo se rekonstrukciji defekta mišićnim režnjem (lat. *m. gastrocnemius* i *m. triceps surae*) i slobodnim kožnim presatkom. Pacijentica je i dalje bila na parenteralnoj terapiji fosfomicinom i kolistinom. Učinak terapije procjenjivao se prema kliničkom odgovoru, laboratorijskim nalazima upalnih, jetrenih i bubrenih parametara svaka dva dana i prema kontrolnim brisevima rane.

Nakon operacije rana je uredno cijelila, došlo je do normalizacije upalnih parametara, a svi kontrolni brisevi rana bili su sterlni. Šesnaestoga dana hospitalizacije terapija kolistinom i fosfomicinom je ukinuta nakon ukupnog trajanja od 14 dana, a pacijentica je bila odličnog općeg stanja i urednog lokalnog nalaza uz sljedeće laboratorijske nalaze: Leu 5.8 × 10<sup>9</sup>/L, sedimentacija eritrocita (SE) 46 mm/h (normalan raspon za žene starije od 50 godina < 30 mm/h), CRP 37.2 mg/L, ureja 2.9 mmol/L (normalan raspon 1.8 – 7.1 mmol/L), kreatinin 73 μmol/L, AST 29 U/L, ALT 30 U/L, GGT 83 U/L.

Nakon 23 dana provedena u našoj ustanovi pacijentica je upućena na daljnju fizikalnu terapiju i rehabilitaciju u ustanovu u kojoj je bila prethodno liječena.

## RASPRAVA

Prema posljednjoj provedenoj presječnoj studiji Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) za razdoblje od 2011. do 2012. incidencija nozokomijalnih infekcija u europskim bolnicama kreće se od 2.3 do 10.8 %<sup>3</sup>. Prema statistici Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*; WHO) jedan od deset pacijenata dobije infekciju tijekom bolničkog liječenja<sup>1</sup>. U Europi kirurške infekcije druge su po učestalosti svih nozokomijalnih infekcija s udjelom od 19.6 %<sup>3</sup>, a udio izražen na ukupan broj kirurških zahvata varira od 0.5 do 9.0 %, ovisno o vrsti operacije<sup>11</sup>.

Kirurške infekcije povezane su s duljim boravkom u bolnici, većim brojem kirurških zahvata i boravkom u jedinicama intenzivnog liječenja, što sveukupno rezultira povećanjem mortaliteta, morbiditeta i troškova bolničke skrbi<sup>1,11</sup>.

Osim što su kirurške infekcije jedne od najčešćih nozokomijalnih infekcija, često su uzrokovane multirezistentnim bakterijskim patogenima obuhvaćenim akronimom ESKAPE (lat. *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter species*). Kirurške infekcije često su povezane sa stranim materijalima – implantatima, kirurškim koncem, osteosintetskim materijalom – što su pogodna sjela za razvoj biofilma<sup>13,14</sup>. Poznato je da su bakterije unutar biofilma 10 do 1000 puta rezistentnije na djelovanje antimikrobnih lijekova nego planktonske stanice<sup>15</sup>. Uza sve to, bakterije unutar biofilma u idealnoj su poziciji za horizontalno širenje i razmjenu gena odgovornih za nastanak rezistencije na antibiotike<sup>16</sup>.

Acinetobakter je izrazito sklon stvaranju biofilma jer lako prijanja za bolničke površine i sintetske materijale<sup>17</sup>. Na bolničkim površinama može preživjeti i do četiri mjeseca, a prolazno kolonizira i ruke osoblja, čime se uspješno održava lanac unakrsne kontaminacije<sup>18-20</sup>.

*Acinetobacter baumannii* ima izvanrednu sposobnost stjecanja ili razvijanja otpornosti na gotovo sve antibiotike koji se mogu koristiti u liječenju infekcija, uključujući karbapeneme, fluorokinolone, aminoglikozide, sulbaktam, ali i kolistin. Mehanizmi rezistencije u *A. baumannii* obuhvaćaju gotovo sve trenutno poznate mehanizme, uključujući enzimsku razgradnju, modificiranje ciljnih mjesta, aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice i smanjeni ulazak u stanicu<sup>17</sup>.

U Hrvatskoj je 2016. godine prema podacima ECDC-a 81.1 % izolata acinetobaktera bilo rezistentno na karbapeneme, fluorokinolone i aminoglikozide, što nas stavlja na treće mjesto po učestalosti multirezistentnog acinetobaktera u Europi – ispred nas su samo Grčka (84.0 %) i Rumunjska (82.9 %)<sup>4</sup>.

Acinetobakter nije čest uzročnik kirurških infekcija: udio acinetobaktera u mikrobiološki dokazanih kirurških infekcija u Europi jest 2.9 %<sup>3</sup>. Podaci za Hrvatsku dostupni su iz presječne studije ECDC-a za razdoblje od 2011. do 2012. te je utvrđeno kako u Hrvatskoj acinetobakter čini 4.8 % izolata povezanih s bolničkim infekcijama bilo kojeg sijela<sup>3</sup>.

Kada ipak nastupi, infekcija kirurške rane uzrokovana acinetobakterom zahtijeva široki *debridement* i primjenu rezervnih antibiotika. Pacijenti pod povećanim rizikom za razvoj kirurške infekcije uzrokovane acinetobakterom jesu oni s prethodnom traumom kože, mekih tkiva i kosti, dugotrajno hospitalizirani te oni u kojih je već primijenjena antimikrobna terapija, osobito karbapenemi i fluorokinoloni<sup>12,20</sup>.

Naša pacijentica je od poznatih čimbenika rizika imala traumu potkoljenice koja je sanirana osteosintezom pločicom i vijcima. Prethodno u vanjskoj ustanovi nije postignuta adekvatna kontrola žarišta niti je pacijentica liječena ciljanom antimikrobnom terapijom. U trenutku operacijskog zahvata u našoj ustanovi infekcijom je bila zahvaćena kost uz osteosintetski materijal i lokalno meko tkivo uz vjerojatno prisutan biofilm i na samom osteosintetskom materijalu (slika 1). Osteosintetski materijal ni u jednom trenutku nije odstranjen. Kako bi se postigla adekvatna kontrola infekcije bila je indicirana opsežna resekcija mekog tkiva i dijela kosti, iako je primarno postojala bojazan hoće li se tako opsežan defekt

moći rekonstruirati mišićnim reznjevima i kožnim transplantatima.

Od čimbenika rizika vezanih za bolničko okruženje valja istaknuti kako je u Hrvatskoj multirezistentni acinetobakter uobičajeni stanovnik gotovo svih zdravstvenih ustanova<sup>5</sup>, što je zasigurno povećalo mogućnost unakrsne kontaminacije, kolonizacije i naposljetku razvoja infekcije.

Osim kliničkog prijeoperacijskog i intraoperacijskog nalaza koji su govorili u prilog teškoj i opsežnoj infekciji, ono što je u velikoj mjeri bio

Kolistin je terapija izbora u liječenju infekcija multirezistentnim *A. baumannii*. U slučaju naše pacijentice odlučili smo uvesti kombiniranu terapiju kolistina i fosfomicina kod koje se očekuje sinergistički učinak. Uz to, fosfomicin prodire u biofilm, ima nefroprotektivan učinak i imunomodulacijsko djelovanje.

čimbenik pri donošenju odluke o izboru antimikrobne terapije bio je i prvi mikrobiološki nalaz koji je ukazivao na rezistenciju na kolistin. Rezistencija na kolistin u acinetobaktera zasad nije učestala pojava, ali ekstenzivnom primjenom kolistina to bi se moglo promijeniti. U Europi se rezistencija na kolistin procjenjuje na 0.9 – 3.3 %, dok se u Hrvatskoj sporadično bilježe sojevi acinetobaktera rezistentni na kolistin, no zasad se to ne izražava postotkom<sup>5,21</sup>.

Postoje barem dva razloga zbog kojih je došlo do diskrepancije u nalazima dvaju mikrobioloških laboratorija. Prvi je moguća heterorezistencija na kolistin koja je otprije opisana za acinetobakter<sup>21</sup>. Drugi razlog je tehničke prirode. U vrijeme odvijanja ovog kliničkog slučaja, prevladavajuća metoda u hrvatskim mikrobiološkim laboratorijima kojom se ispitivala osjetljivost gram-negativnih bakterija na kolistin bila je E-test. Naknadno je dokazana slaba korelacija rezultata osjetljivosti na kolistin dobivenih E-testom s referentnom metodom mikrodilucije u bujonu prema ISO standardu 20776-1<sup>22</sup>. Danas je E-test za kolistin zamijenjen komercijalnim testovima mikrodilucije u bujonu koji su pokazali dobru korelaciju s referentnom metodom<sup>22</sup>.

S obzirom na težinu kliničke slike i već nekoliko kirurških zahvata te različite rezultate testova osjet-

ljivosti, smatrali smo kako je u pacijentice indicirana kombinirana terapija te smo isto sugerirali nadležnom kliničaru. Uz kolistin kao idealan kandidat činio se fosfomicin. Iako je acinetobakter intrinzično rezistentan na fosfomicin, smatra se kako se u kombinaciji s kolistinom postiže sinergistički učinak<sup>7,23,24</sup>. Budući da kolistin djeluje destabilizirajući staničnu membranu izmjenom pozitivnih dvovalentnih iona magnezija i kalcija, omogućen je ulazak drugim antibioticima u periplazmatski prostor i djelovanje na njihova odgovarajuća ciljna mjesta. Tako se u literaturi za *A. baumannii* opisuje *in vitro* sinergističko djelovanje kolistina i fosfomicina, ali i kolistina s vankomicinom i rifampicinom, i to čak kod sojeva rezistentnih na kolistin<sup>25</sup>. Navedeno govori u prilog činjenici da je stanična stijenka gram-negativnih bakterija jedna od najmoćnijih barijera djelovanju antibiotika te njenom destabilizacijom dolazi do ekspozicije dotad zaštićenih ciljnih mjesta te *in vitro* učinkovitima postaju i antibiotici inače neuobičajeni za kliničku primjenu kod infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama poput vankomicina i rifampicina<sup>25</sup>.

Osim mogućeg sinergističkog učinka fosfomicina i kolistina, prednosti primjene fosfomicina leže i u njegovoj maloj molekuli koja dobro prodire u biofilm, imunomodulacijskom učinku te nefroprotektivnom djelovanju, čime se umanjuje nefrotoksičnost kolistina<sup>24,26</sup>.

Kad je u pitanju procjena optimalne terapije za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim, ekstenzivno rezistentnim i panrezistentnim *A. baumannii*, većina metaanaliza nije uspjela dokazati statistički značajno smanjenje smrtnosti između skupina pacijenata koji su dobivali kolistin kao monoterapiju i onih koji su dobivali kombinaciju kolistina i nekog od antibiotika poput sulbaktama, karbapenema, fosfomicina ili tigeciklina<sup>7,23</sup>. Samo jedna metaanaliza pokazuje trend prema smanjenju smrtnosti kod pacijenata s infekcijama uzrokovanih acinetobakterom koji su liječeni kombiniranom terapijom<sup>8</sup>. Važno je naglasiti da se metaanalize uglavnom koncentriraju na najteže infekcije uzrokovane ovim mikroorganizmom, poput nozokomijalne pneumonije, pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (*ventilator-associated pneumonia*, VAP) ili sepse; podaci o

antimikrobnoj terapiji kod infekcija uzrokovanih acinetobakterom oskudni su za infekcije kirurške rane, ostale mekotkivne infekcije i osteomijelitis<sup>7</sup>. Prema trenutno dostupnim podacima iz literature kolistin se smatra osnovom u liječenju infekcija uzrokovanih *A. baumannii* te uglavnom ima prednost pred monoterapijom sulbaktamom, uz opasku da se za indikaciju VAP-a monoterapija sulbaktamom pokazala superiornom monoterapiji kolistinom i kombinacijama kolistina s drugim antibioticima, što uglavnom ima veze s farmakokinetičkim svojstvom kolistina da slabo prodire u tkivo pluća<sup>7,9</sup>. Za liječenje VAP-a kombinacija kolistina s fosfomicinom ili kombinacija intravenskog i inhalatornog kolistina pokazale su se također uspješnijima od monoterapije intravenskim kolistinom<sup>9</sup>.

Iako još nema definitivnih dokaza o smanjenju mortaliteta između skupina liječenih kolistinom u monoterapiji i skupina pacijenata liječenih kombinacijom kolistina i drugih antibiotika, uočena je statistički značajna razlika u pogledu mikrobiološke eradikacije, pri čemu su se nad monoterapijom kolistinom superiornima pokazale kombinacije kolistina s jednim od navedenog: fosfomicinom, sulbaktamom ili tigeciklinom<sup>7,23</sup>. Pri interpretaciji navedenih rezultata uvijek je važno imati na umu kako odabir vrste, doze i duljine trajanja antimikrobne terapije ne ovisi samo o vrsti izolata, već i o sijelu infekcije, farmakokinetičkim svojstvima lijeka, bubrežnoj i jetrenoj funkciji pacijenta, anamnestičkim podacima o preosjetljivosti na antibiotike, ali i o lokalnoj epidemiološkoj situaciji.

U slučaju naše pacijentice uspjeli smo opsežnom kirurškom resekcijom i kombiniranom antimikrobnom terapijom zaustaviti i izliječiti infekciju ovim tvrdokornim bolničkim patogenom. Zahvaljujući lokalnom i općem poboljšanju stanja pacijentice bilo je moguće mišićnim reznjevima i kožnim transplantatima pokriti nastali efekt, čime se izbjegla amputacija potkoljenice (slika 2).

#### ZAKLJUČAK

Kirurške infekcije uzrokovane *A. baumannii* najčešće se javljaju kod pacijenta s prethodnom traumom kože, mekih tkiva i kosti, kao i u pacijenta već liječenih antimikrobnom terapijom. Iako kirurške infekcije ovim uzročnikom nisu česte, kada ipak



**Slika 2.** Defekt desne potkoljenice rekonstruiran lokalnim mišićnim reznjevima i slobodnim kožnim transplantatom. Uredan poslijeoperacijski nalaz.

nastupe, zahtijevaju ekstenzivan *debridement* i ponekad dugotrajno antimikrobno liječenje.

Kod kirurških infekcija najvažnija je adekvatna kirurška kontrola žarišta, a potom odabir antimikrobne terapije. Budući da je *A. baumannii* u hrvatskim prilikama najčešće multirezistentan, ali i ekstenzivno rezistentan, terapija izbora su najčešće kolistin ili sulbaktam, njihove međusobne kombinacije ili kombinacije s drugim antibioticima poput fosfomicina. *A. baumannii* je patogen sklon stvaranju biofilma, što dodatno otežava liječenje infekcija kod kojih je prisutan strani materijal. Fosfomicin je antibiotik s malom molekulom koja dobro prodire u biofilm, ima imunomodulacijsko i nefroprotektivno djelovanje te smo mu u slučaju naše pacijentice dali prednost kao dodatnom antibiotiku uz kolistin. Nažalost, za kirurške infekcije uzrokovane multirezistentnim, ekstenzivno rezistentnim i panrezistentnim bakterijama nema jasnih smjernica ni u pogledu optimalnog izbora vrste antibiotika, doza niti duljine trajanja terapije. Ono što bismo htjeli naglasiti jest potreba za uzimanjem adekvatnih materijala za mikrobiološku dijagnostiku, osobito intraoperacijskih, kod pacijenata kod kojih već postoji kirurška infekcija, ali i kod onih koji su rizični za razvoj kirurške infekcije. U odabiru antibiotika, osim samog antibiograma, u obzir treba uzeti i mogućnost heterorezistencije, sinergističko djelovanje pojedinih antibiotika, sijelo infekcije, anamnestičke podatke o preosjetljivosti, bubrežnu i jetrenu

funkciju pacijenta, ali valja poznavati i podatke o antimikrobnoj osjetljivosti na razini vlastite ustanove, Hrvatske i okolnih zemalja.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Geneva, Switzerland: Clean Care is Safer Care; 2011.
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198-208.
3. ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012 [Internet]. [cited 15 May 2018]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
4. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cited 15 May 2018]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
5. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković Vera, Žmak L, Obrovac M, Payer Pal Marina et al. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g., Zagreb; 2016.
6. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
7. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:22-32.
8. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:535-47.
9. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:319.
10. Polymyxins: An overview – UpToDate [Internet]. [cited 22 May 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview?search=colistin&source=search\\_result&selectedTitle=2~60&usage\\_type=default&display\\_rank=5#H10](https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview?search=colistin&source=search_result&selectedTitle=2~60&usage_type=default&display_rank=5#H10).
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
12. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in healthcare settings 2016 [Internet]. [cited 22 May 2018]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/8-Dec-2016-RRA-Acinetobacter%20baumannii-Europe.pdf>.
13. Edmiston CE, McBain AJ, Roberts C, Leaper D. Clinical and Microbiological Aspects of Biofilm-Associated Surgical Site Infections. In: Donelli G (eds). *Biofilm-based Healthcare-associated Infections*. Cham: Springer, 2015; 47-67.
14. Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, Montanaro L. Biofilm-based implant infections in orthopaedics. *Adv Exp Med Biol* 2015;830:29-46.
15. Vraneš J, Leskovic V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. *Med Glas* 2009;6:147-65.
16. Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a010306.
17. Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. The Acinetobacter baumannii Oxymoron: Commensal Hospital Dweller Turned Pan-Drug-Resistant Menace. *Front Microbiol* 2012;3:148.
18. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
19. Markogiannakis A, Fildis G, Tsiplakou S, Ikonomidis A, Koutsoukou A, Pournaras S et al. Cross-Transmission of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Clonal Strains Causing Episodes of Sepsis in a Trauma Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:410-7.
20. Moultrie D, Hawker J, Cole S. Factors Associated with Multidrug-Resistant Acinetobacter Transmission: An Integrative Review of the Literature. *AORN J* 2011;94: 27-36.
21. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1607-15.
22. Matuschek E, Åhman J, Webster C, Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter spp. *Clin Microbiol Infect* 2017; Forthcoming.
23. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598-601.
24. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiot (Basel, Switzerland)* 2017;6.
25. Leite GC, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Rocha CKD, Guimarães T, Rizek C et al. Antimicrobial Combinations against Pan-Resistant Acinetobacter baumannii Isolates with Different Resistance Mechanisms. *PLoS One* 2016;11:e0151270.
26. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321-47.