

# ACINETOBACTER BAUMANNII - ПРОБЛЕМЕН МИКРООРГАНИЗЪМ С НАРАСТВАЩА АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Дарина Димитрова-Стефанова<sup>1</sup>, Емма Кьолеян<sup>1,2</sup>, Екатерина Иванова<sup>1</sup>,  
Хелия Тоскова<sup>1</sup>, Камелия Донкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>„Медицински лаборант“, Медицински колеж „Й. Филаретова“,  
Медицински университет – София  
<sup>2</sup>Медицински институт – МВР

## ACINETOBACTER BAUMANNII – A PROBLEMATIC MICROORGANISM WITH INCREASING ANTIBIOTIC RESISTANCE

Darina Dimitrova-Stefanova<sup>1</sup>, Emma Keuleyan<sup>1,2</sup>, Ekaterina Ivanova<sup>1</sup>,  
Helia Toskova<sup>1</sup>, Kamelia Donkova<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>“Medical Laboratory Technician“, Medical College „Y. Philaretova“,  
Medical University - Sofia  
<sup>2</sup>Medical Institute of Ministry of Internal Affairs

### РЕЗЮМЕ

**Увод:** През последните години се регистрира нарастваща антибиотична резистентност на изолати *Acinetobacter baumannii* по целия свят, включително в нашата страна. Това повишава разходите за лечение, натоварва здравните заведения и персонал и в индивидуален план - влошава качеството на живот на пациентите, най-вече риска от летален изход.

Цел на това проучване е обсъждане на актуални данни за проблемната и нарастваща антибиотична резистентност на *Acinetobacter baumannii* и тяхното ограничаване.

**Материали и методи:** Подбрана е информация от научни бази данни: CDC, ECDC, Elsevier, PubMed, Scisearch, от последните пет години, от БулСТАР и от Медицински институт – МВР.

**Резултати и обсъждане:** Според експертите, възникването на карбапенем-резистентни *A. baumannii* следва да бъде ограничено с комплекс от мерки: скрининг на рискови пациенти, усилен контрол на инфекциите и антибиотичната политика. Пандемията от COVID-19 през последната година допринесе за повишаване на резистентността поради завишеното и в много случаи нерационално прилагане на антибиотици, често широкоспектрни.

### ABSTRACT

**Introduction:** In the last years, the growing antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates has been registered all over the world, incl. in our country. This increases the cost of treatment, burdens health care facilities and staff, and - on an individual level - worsens the quality of life of patients, especially the risk of death.

**The aim** of this study is to discuss up-to-date data on the problematic and increasing antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* and their containment.

**Materials and methods:** Information from the last five years is selected from scientific databases: CDC, ECDC, Elsevier, PubMed, Scisearch, BulSTAR, Medical Institute of Ministry of Internal Affairs.

**Results and discussion:** According to experts, emergence of carbapenem-resistant *A. baumannii* should be contained using complex measures: screening of risky patients, increased measures in infection control and antimicrobial stewardship. The COVID-19 pandemic over the past year has contributed to increase in resistance due to the heightened and in many cases irrational use of often broad-spectrum antibiotics. The need for laboratory testing of susceptibility/resistance of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* hospital isolates to antimicrobials is frequently overlooked.

Нерядко е пренебрегвана необходимостта от лабораторно изпитване на чувствителността/резистентността на болнични изолати карбапенем-резистентни *A. baumannii* към антими-кробни средства.

**Изводи:** За ограничаване нарастващата резистентност при *A. baumannii* е необходим стриктен контрол на инфекциите, включително чрез мониторинг, навременна и точна лабораторна диагноза. Необходимо е повишаване нивото на информираност по отношение антибиотична политика както сред медицинските лица, така и сред хората в обществото като цяло, чрез информационни мероприятия и материали.

**Ключови думи:** *A. baumannii*, множествена резистентност, антибиотична политика

## УВОД

Карбапенем-резистентните *A. baumannii* представляват значителна заплаха за пациентите и здравните системи във всички страни, включително и от ЕС (4,13). Винаги е имало проблеми с високата преживяемост на *A. baumannii* включително в болничната среда. В допълнение, през последните години те придобиха резистентност към почти всички антими-кробни средства. Това превърна лечението на причиняваните от тях инфекции в предизвикателство (3, 7). Цел на настоящата работа е: 1. Преглед на основните характеристики, епидемиологията и лабораторно-то изолиране на щамове *A. baumannii*. 2. Обсъждане на проблемите по резистентността към антибиотици, вкл. карбапенеми и тяхното преодоляване и по време на COVID-19.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Приложен е документален метод. Подбрана е информация от научни бази данни: CDC, ECDC, Elsevier, PubMed, Sciencedirect от последните пет години. Направен е обзор на литературата с ключови думи: *Acinetobacter baumannii*, карбапенеми, резистентност, лабораторна идентификация, *Antimicrobial stewardship*, COVID-19. Обсъдени са данни от националния мониторинг БулСТАР, както и от практиката на Медицински институт – МВР (МИ - МВР).

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Родът *Acinetobacter* се състои от над 50 вида, повечето от които са повсеместно разпространение

**Conclusions:** *Strict control of infections is needed to limit the increasing resistance of Acinetobacter baumannii, including through monitoring, and an early and accurate laboratory diagnosis. It is necessary to raise the level of awareness regarding antibiotic policy, both among medical professionals and among people in society as a whole, through information events and materials.*

**Keywords:** *A. baumannii, multiresistance, antimicrobial stewardship*

ни в околната среда. В близкото минало смятани за по-слабо патогенни, впоследствие - опортюнистични причинители (13). Днес е известно, че причиняват едни от най-тежките инфекции като вентилатор-асоциирана пневмония и сепсис. Сред тях *A. baumannii* е най-значимият, тъй като много щамове, които причиняват опортюнистични инфекции при хоспитализирани пациенти, са резистентни на множество медикаменти и практически нелечими (3).

### **Лабораторна диагноза на *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter spp.* са грам-отрицателни, строго аеробни неподвижни бактерии.

Точната лабораторна идентификация на изолатите на *Acinetobacter* до видово ниво се усложнява от липсата на стандартни фенотипни техники за идентификация, включително полуавтоматизираните системи за идентификация, и доскоро беше възможно само с молекулярни методи като например полимеразна верижна реакция (PCR) или единичен генен локус, или генно секвениране. Днес молекулярните методи са с подобрени скорост и точност при идентифициране на изолатите на *Acinetobacter*. С въвеждането на MALDI-ToF се постига бърза и надеждна идентификация на *Acinetobacter* до видово ниво. С по-широкото използване на тази технология качеството на идентификацията на видовете в рода *Acinetobacter* значително ще се подобри. Наличните в търговската мрежа инструменти на MALDI-ToF могат да отдиференцират *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. calcoaceticus* и дори нови видове, т.е. *A. seifertii* и *A. dikshoornii*,

стига референтните бази данни за таксономия да се актуализират и да включват тези видове. В епидемични ситуации класическите молекулярни методи, например пулсова гелна електрофореза (PFGE), MLST и PCR базирани методи, включително RAPD, гер-PCR и типизиране на PCR-базирани отворени рамки за четене, позволяват определянето на международни епидемични клонове, намаляващи времето за диагностициране от няколко дни до само няколко часа. Напоследък се тества мас спектрометрията като метод за бърза диагностика и идентификация на изолати, които принадлежат към групата *A. baumannii*. Цялостно геномно секвениране осигурява още по-висока степен на разделителна способност, позволявайки анализ на случаите на разпространение. За да осигурят най-добрите възможности за терапия, клиницистите разчитат на точни тестове за антимикробна чувствителност от клиничните микробиологични лаборатории.

## КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ, УСТОЙЧИВОСТ И ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

*Acinetobacter baumannii* е причинител на сериозни инфекции в здравните заведения, а резистентността към карбапенеми ограничава възможностите за лечение и увеличава риска от неблагоприятен изход. Епидемиологичната ситуация в Европа се влошава през последните години, особено през изминалата 2020 година във връзка и с пандемията от COVID-19 (6).

Клиничното значение на *A. baumannii* се дължи най-вече на способността му лесно да придобива резистентност към различни групи антимикробни средства и да оцелява за дълги периоди от време на сухи повърхности. *A. baumannii* е адаптивен, широко разпространен и персистира в болниците. Разпространението се осъществява главно чрез ръцете на здравни работници, замърсено медицинско оборудване и болнична среда (2; 13). Допуска се дори и предаване чрез въздуха. От значение е и устойчивостта на дезинфектанти и изсушаване. *A. baumannii* често е изолиран от непосредствената среда на пациенти, преносители на *A. baumannii* в болници, и дори от повърхности в обществени зони около болниците. Възможна причина за поява на огнища на карбапенем-резистентни *A. baumannii* е недостатъчна дезинфекция на околната среда (2; 13). При някои от тях се налага временно прекратяване на приема или дори пълно затваряне на блокове за засилено почистване на болничната среда за контрол на огнищата. В болничната среда колонизи-

раните пациенти също могат да бъдат значим резервоар при огнища на *A. baumannii*. Следователно в огнищата трябва да се извършва скрининг за откриване на колонизираните пациенти и да се прилагат предпазни мерки при контакт с колонизирани или инфектирани пациенти. Веднъж след като е станал ендемичен, *A. baumannii* е трудно да бъде унищожен. Поради това са необходими повече усилия за установяването му и контрол на огнищата, за да се предотврати трансформирането на резистентни към карбапенем *A. baumannii* в други здравни заведения и европейски региони (13). Структурата на популацията на *A. baumannii* има клонален характер. Три от осемте описани международни клонови линии (IC1-3) са доминиращи в Европа и са открити в почти всички европейски страни.

### Антибиотична резистентност при *A. baumannii*

*A. baumannii* са естествено резистентни на много антимикробни агенти поради селективната си способност да предотвратяват проникването на различни молекули във външната мембрана на тези бактерии. Фенотипът на антимикробната резистентност при *Acinetobacter spp.* варира до голяма степен в Европа, като обикновено се съобщава за високи проценти от балтийските страни и от Южна и Югоизточна Европа. Най-често съобщаваният резистентен тип за *Acinetobacter spp.*, към който се отнасят почти половината от хемокултурелните изолати, докладвани на Европейската мрежа за антимикробна резистентност (EARS-Net), е комбинираната резистентност към флуорохинолони, аминоглюкозиди и карбапенеми (Фигура 1 и 2). През последното десетилетие в Европа и по света *A. baumannii* става все по-резистентен на резервните антибиотици карбапенеми. Различни механизми са отговорни за резистентността към карбапенеми в *A. baumannii*, т.е. намалена пропускливост за карбапенеми, излъчване и ензимно разграждане на антибиотика от карбапенемази. От тях карбапенем-хидролизирани клас D бета-лактамази са от основно значение (4). *A. baumannii* притежава присъщата хидролизираща карбапенем оксацилиназа OXA-51, която придава резистентност само когато е свръхекспресирана. Най-честият придобит механизъм, водещ до резистентност към карбапенем при *A. baumannii*, е производството на оксацилинази: OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 и OXA-235.

Повечето изолати, резистентни към карбапенем, са резистентни също и към другите антибиотици (7). Нарастващият брой епидемични взри-

нове с карбапенем-резистентни *A. baumannii* (CRAB) и липсата на нови антимикуробни агенти, активни срещу такива полирезистентни бактерии, налагат прилагането на колистин (полимиксин Е), но той е нефротоксичен, няма добро тъканно разпространение и е лицензиран за единични показания.

#### **Мониторинг на карбапенем-резистентни *A. baumannii***

За проучване степента на разпространение и преобладаване на карбапенем-резистентни *A. baumannii* периодично се провеждат структурирани общоевропейски проучвания. В здравните заведения със спорадични случаи или огнища на CRAB или XDR *A. baumannii* трябва да се определя характеристиката на карбапенемазите. Необходимо е също тестване на пациенти с неотдавнашен контакт със здравни заведения в чужбина. Чрез молекулярно типизиране на изследваните изолати може да се направи разлика между епидемичните клонове и евентуално да се открият нови резистентни *A. baumannii*, свързани с вътреболнични огнища. Методите за генотипиране, включително секвениране на целия геном, също могат да се използват за очертаване и характеризиране на щамове на *A. baumannii* от епидемични взривове и предоставят допълнителна информация за асоциирания плазмиден вектор, други гени за резистентност и типа на щама. В епидемични ситуации той може да предостави и информация за генетичното разнообразие в рамките на участващите клонове, тяхното разпределение във времето и пространството, отражението им в ендемични или епидемични събития, източника на инфекцията и броя на засегнатите пациенти.

#### **Антибиотична политика и Контрол на инфекциите**

Програмите за антибиотична политика (Antimicrobial stewardship) целят подобряване на клиничната ефикасност на антимикуробното лечение и ограничаване на антимикуробната резистентност. За предотвратяване на появата и разпространението на CRAB се препоръчва прилагането на обстойни програми за антимикуробна политика, с акцент върху употребата на карбапенемни. Те следва да се комбинират с интензифициране на мерките в контрола на инфекциите.

По тази причина в здравеопазването е налице спешна обществена потребност от нови антибактериални агенти (антибиотици), активни срещу преобладаващи MDR бактерии, включително CRAB (7,13).

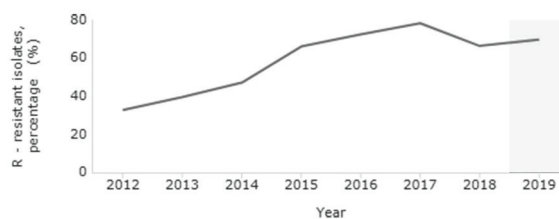
#### **Карбапенем-резистентни *A. baumannii* в страните от ЕС**

Според данни на ECDC от европейското проучване за проект за карбапенемаза продуциращи *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) и от Европейската мрежа за антимикуробна резистентност (EARS-Net) се потвърждава, че въпреки че в някои страни е установено високо ниво на резистентност, има общо увеличение на CRAB в Европа, особено в страни с по-ниско разпространение (Фигура 1) (13,14).



Фиг.1. Процент (%) на резистентни към флуорохинолони, аминогликозиди и карбапенемни изолати *Acinetobacter spp.*, за страни от ЕС, 2019 г. Източник: ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases

За периода 2012 – 2019 г. и в България се наблюдава устойчива тенденция към нарастване на случаите с тези причинители (Фиг. 2) (14).



Фигура 2. Резистентни към флорохинолони, аминогликозиди и карбапенемни изолати *Acinetobacter spp.* в България, в проценти. Източник: ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases

#### **Трансгранично разпространение**

В Европа в много страни са възниквали огнища на CRAB в здравни заведения, включително Белгия, България, Хърватия, Дания, Франция, Италия, Германия, Гърция, Латвия, Испания и Обединеното кралство. Някои от огнищата в европейските болници са възникнали след въвеждането на CRAB чрез прехвърляне на колонизи-

ран или заразен пациент от страна с по-високо разпространение в държава с по-ниско разпространение (ECDC, 2016). По време на военните конфликти в Ирак и Афганистан ранените войници са развили инфекции на рани, пневмонии и сепсис във военните болници и след това са се превърнали в резервоари за инфекции, когато войниците са били прехвърлени обратно в родните си страни (3).

През 2015 г. в седем страни от ЕС съществува национална препоръка за докладване на резистентни на CRAB-позитивни пациенти пред здравните органи. Между 2012 и 2015 г. броят на страните, докладващи данни за *Acinetobacter spp.* до EARS-Net, се увеличава от 18 на 30, т.е. всички държави от ЕС участват и докладват за инвазивна карбапенем-резистентна *Acinetobacter spp.* от хемокултури и ликвор до EARS-Net.

### Проблемни *A. baumannii* в България

През последните години *A. baumannii* са от най-проблемните микроорганизми и у нас. Тяхната поява датира от началото на 90-те години (1,10) във ВМА, като първите карбапенем-резистентни *A. baumannii* възлизат на 8% през 2003-та и достигат до 58% и 74% в 2005 и 2006 г. съответно. Авторите посочват пряка връзка с увеличеното годишно ползване на карбапеними: от 3100 и 3900 g през 2005 и 2006 г., съответно, до 5000 g през 2007 г. Изолатите са устойчиви на почти всички антибиотици, с изключение на colistin. Чрез PFGE с ApaI-digested genomic DNA са идентифицирани 3 пулс типа със специфичен произход от интензивните отделения. У нас многократно са доказани карбапенемазите OXA-23 и OXA-58 (9, 10). В по-ново проучване (Stratev A et al., 2018) на 25 CRAB щама от пациенти на хемодиализа 2016-2018 г. чрез PCR със специфични примери са доказани blaOXA-23 гени, асоциирани с ISAbal, 8 от тях (34.8%) – blaOXA-40/24 гени, а при 4 щама (17.4%) са доказани и двата гена. У 14 CRAB изолати (60.9%) с ArgA рибозомна

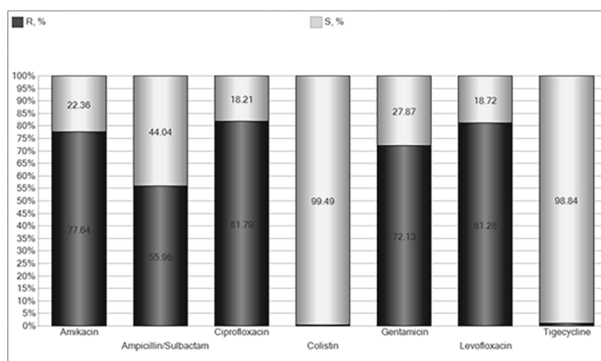
RNA methylase се демонстрира високо ниво на резистентност към аминогликозиди. Доказано е клонално разпространение на 70% от щамовете, попадащи в 2 клъстерни групи.

Националната програма БулСТАР демонстрира високото ниво на антибиотична резистентност при *A. baumannii* у нас през 2019 г. (Фиг. 3).

Ефектът на COVID-19 пандемията е добре демонстриран от данните за превалентността и антибиотичната резистентност от МИ - МВР, 2019 и 2020 г. През 2019 г в МИ - МВР, 310-леглова многопрофилна национална болница с третично ниво на компетентност са изолирани 132 щама *A. baumannii*, 80 от тях CRAB (60.60%). През 2020г., във връзка с COVID-19 пандемията и лечението на тежки случаи, включително с ко-инфекции, продължително в интензивните отделения, рязко нараства употребата на карбапеними, както и броят на изолираните *A. baumannii*, 181, от тях 163 CRAB (90.05%). В допълнение, карбапенем-резистентните *A. baumannii*, изолирани през 2020г., са устойчиви на всички антибиотици без colistin. Касае се за глобален феномен: доклади от САЩ и Европа описват увеличено придобиване на множествена резистентност сред пациенти, хоспитализирани с COVID-19 (5; 8; 12). Нарастващите хоспитализации, свързани с COVID-19, довеждат до недостиг на персонал, лични предпазни средства (ЛПС) и медицинско оборудване, което води до промени в конвенционалните практики за предотвратяване и контрол на инфекциите (IPC) (6). Практиките за предотвратяване на разпространението на мултирезистентни микроорганизми не трябва да се пренебрегват, особено по време на COVID-19 пандемията (2,6). В допълнение, при тежко болни пациенти или колонизирани с полирезистентни микроорганизми се прилагат резервните антибиотици карбапеними, в противоречие с правилата на рационалната антибиотична терапия, водещи до възникване и селектиране на CRAB. Това е фактор, ускоряващ и гравиращ проблема с CRAB и с нищо не допринася за излекуването на пациенти със SARS-CoV-2, които нямат бактериална ко-инфекция с полирезистентни микроорганизми.

### ИЗВОДИ

За намаляване на риска от проблемни *A. baumannii* е нужно правилно болнично управление, навременно и подходящо лабораторно изследване и докладване. Необходима е и инфор-



Фигура 3. Антибиотична резистентност при *A. baumannii* за 2019 г. - БулСТАР

мираност на медицинския персонал за правилните мерки.

Навременното идентифициране на носителите на CRAB в епидемични условия чрез активен скрининг е важно средство за контрол на инфекциозните огнища.

За предотвратяване на разпространение от пациенти – преносители на карбапенем резистентни *A. baumannii*, в болниците трябва да има скрининг на рискови пациенти и мерки за засилен контрол на инфекциите като контактни предпазни мерки: изолиране в единична стая, както и специализиран медицински персонал за пациенти, които са инфектирани с CRAB, усилена хигиена и дезинфекция.

Проблемът за панрезистентни персистиращи *A. baumannii* не просто чука на вратата, той е влязъл в болниците и ако не бъде овладян с мерки в Контрола на инфекциите и рационална антибиотична политика, заплашва от непредвидими последици.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dobrewski R, Savov E, Bernards AT, van den Barselaar M, P. Nordmann P, P. J. van den Broek PJ, and L. Dijkshoorn L. Genotypic diversity and antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates in a Bulgarian hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1135–1137. 10.1111/j.1469-0691.2006.01530.x
2. Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi R, Lellouche J, Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infection Prevention in Practice*. 2021; 3 (1) : 100113.
3. Murray PR. *Basic Medical Microbiology*. 1<sup>st</sup> ed. Elsevier; 2017
4. Nordmann, P, Laurent Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram - negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019;69(S7):S521–8
5. Nori P, Szymczak W, Puius Y, et al. Emerging co-pathogens: New Delhi metallo-beta-lactamase producing Enterobacterales infections in New York City COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106179.
6. Perez S, Innes GK, Walters MS, et al. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1827–1831.
7. Piperaki E-T, Tzouveleki LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2019, 25: 951e-957
8. Porretta AD, Baggiani A, Arzilli G, et al. Increased risk of acquisition of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE) among a cohort of COVID-19 patients in a teaching hospital in Tuscany, Italy. *Pathogens* 2020;9:635.
9. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 723–727. 10.1111/j.1469-0691.2008.02018.x
10. Stoeva T, Paul G, Higgins PG, Savov E, Markovska R, Mitov I, Seifert H. Nosocomial spread of OXA-23 and OXA-58 b-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian hospital. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(3):618–20, DOI: doi:10.1093/jac/dkn537
11. Stratev A, Tanova R, Dimov S, Mitov I, Strateva T. Clonal spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates among Bulgarian critically ill patients undergoing renal replacement therapy (2016–2018), *Infectious Diseases*, 2020, 52, 6: 430–433, DOI: 10.1080/23744235.2020.1725622
12. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med* 2020;9:2744.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare>
14. Surveillance Atlas of Infectious Diseases, ECDC, 2019. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>

#### Адрес за кореспонденция:

Дарина Димитрова-Стефанова  
„Медицински лаборант“,  
Медицински колеж „Й. Филаретова“,  
Медицински университет – София  
Ул. «Й. Филаретова» 3  
1606 София