

# Upala pluća povezana s mehaničkom ventilacijom uzrokovana bakterijom *Acinetobacter baumannii* u razdoblju pandemije COVID-19

## *Acinetobacter Baumannii* Pneumonia Associated with Mechanical Ventilation in COVID-19 Pandemic

Ivan Šitum<sup>1</sup>, Gloria Mamić<sup>1\*</sup>, Nikolina Džaja<sup>1</sup>, Lovro Hrvoić<sup>2</sup>, Daniel Lovrić<sup>3</sup>, Marko Siroglavić<sup>4</sup>, Ante Erceg<sup>1</sup>, Romana Perković<sup>5</sup>, Slobodan Mihaljević<sup>1</sup>

**Sažetak.** Infekcije uzrokovane bakterijom *Acinetobacter baumannii* predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. *Acinetobacter baumannii* kontaminira bolničko okruženje, kožu i sluznice pacijenata te se prenosi rukama osoblja uzrokujući oportunističke infekcije kao što su upale pluća povezane s mehaničkom ventilacijom, bakterijemije, infekcije rana te urinarne infekcije. Ventilatorom uzrokovana upala pluća druga je po učestalosti nozokomijalna infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja. Vodeći čimbenik rizika za razvoj ventilatorom uzrokovane upale pluća jest invazivna mehanička ventilacija. U pacijenata s bolešću COVID-19, liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja često je zahtijevalo intubaciju i uporabu mehaničke ventilacije izlažući ih riziku od razvoja ventilatorom uzrokovane upale pluća. S obzirom na brojna preklapanja u kliničkoj slici COVID upale pluća i upale pluća povezane s ventilatorom, teško je sa sigurnošću odrediti njezinu prevalenciju. Oštećenja pluća uzrokovana bolešću COVID-19, imunosupresivna terapija, često profilaktičko korištenje antibiotika i organizacijske teškoće – prenapućenost u jedinicama intenzivnog liječenja, manjak osoblja, potreba za zaštitom osoblja od virusa SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) infekcije i dr., pridonijeli su povećanoj pojavnosti ventilatorom izazvane upale pluća uzrokovane *Acinetobacter baumannii* u pacijenata oboljelih od COVID-a. Brojni mehanizmi otpornosti na antibiotike, uz posljedično sve veću prevalenciju višestruko otpornih sojeva *Acinetobacter baumannii* predstavljaju izazov u liječenju. U osjetljivih sojeva, monoterapija karbapenemima dovodi do pozitivnog ishoda. Liječenje karbapenem-otpornih *Acinetobacter baumannii* sojeva u kompliciranim infekcijama provodi se uglavnom kolistinom. Kolistin se može primjenjivati intravenski i inhalacijski te ga se preporučuje koristiti u kombinaciji s drugim djelotvornim antibioticima.

**Ključne riječi:** *Acinetobacter baumannii*; COVID-19; mehanička ventilacija; upala pluća povezana s ventilatorom

**Abstract.** Infections caused by *Acinetobacter baumannii* are a major public health issue. *Acinetobacter baumannii* contaminates the hospital environment, skin, and mucous membranes of patients and is transmitted by the hands of staff, causing opportunistic infections such as pneumonia associated with mechanical ventilation, bacteremia, wound infections, and urinary tract infections. Ventilator-associated pneumonia is the second most common nosocomial infection in the intensive care units. The leading risk factor for the development of ventilator-associated pneumonia is invasive mechanical ventilation. In the patients with COVID-19 disease, the treatment in intensive care units often required intubation and the use of mechanical ventilation, exposing them to the risk of developing ventilator-associated pneumonia. Given the numerous overlaps in the clinical picture of

<sup>1</sup> KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivno liječenje i terapiju boli, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> KBC Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup> KBC Zagreb, Klinički zavod za kliničku mikrobiologiju, prevenciju i kontrolu infekcija, Zagreb, Hrvatska

<sup>5</sup> KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

### \*Dopisni autor:

Gloria Mamić, dr. med.

KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivno liječenje i terapiju boli

Petrova ulica 13, 10000 Zagreb, Hrvatska

E-mail: mihaljevic.glo@gmail.com

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

COVID-19 pneumonia and ventilator-associated pneumonia, it is difficult to determine its prevalence with certainty. Lung damage caused by COVID-19, immunosuppressive therapy, frequent prophylactic use of antibiotics, and organizational difficulties (overcrowding in intensive care units, staff shortages, the need to protect staff from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, etc.) have contributed to the increased incidence of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients. Numerous mechanisms of antibiotic resistance and the increasing prevalence of multidrug-resistant strains such as carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* present a challenge in treatment. In susceptible strains, monotherapy with carbapenems leads to a positive outcome. The treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in complicated infections is carried out mainly with colistin. Colistin can be administered intravenously or by inhalation, and its use in combination with other effective antibiotics is recommended.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*; COVID-19; Pneumonia, Ventilator-Associated; Respiration, Artificial

VAP čini 90 % svih bolničkih pneumonija u jedinicama intenzivnog liječenja. Najznačajniji predisponirajući čimbenik za razvoj VAP-a jest invazivna mehanička ventilacija.

## UVOD

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), aerobni gram-negativni kokobacil, najznačajniji je predstavnik roda *Acinetobacter* koji uzrokuje infekcije kod ljudi<sup>1</sup>. Iako su u literaturi opisane i izvanbolničke infekcije uzrokovane bakterijom *A. baumannii*, javnozdravstveni problem predstavljaju bolničke infekcije uzrokovane ovim patogenom<sup>2</sup>. Posebice su izražene infekcije imunokompromitiranih i životno ugroženih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)<sup>3</sup>. Zbog sposobnosti preživljavanja na suhim površinama, *A. baumannii* kontaminira bolničko okruženje, kožu i sluznice pacijenata te se prenosi rukama osoblja uzrokujući oportunističke infekcije kao što su upale pluća povezane s mehaničkom ventilacijom (engl. *Ventilator-associated pneumonia*; VAP), bakterijemije, infekcije rana te urinarne infekcije<sup>1,4</sup>. Brojni mehanizmi otpornosti na antibiotike te sve veća prevalencija višestruko otpornih sojeva poput karbapenem-otpornog *A. baumannii* (engl. *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*; CRAB) predstavljaju izazov u liječenju diljem svijeta<sup>2</sup>.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) uvrstila je 2017. godine CRAB na listu uzročnika s prioritetnom potrebom razvijanja novih antimikrobnih lijekova<sup>2</sup>.

Prema Američkom torakalnom društvu (engl. *American thoracic society*) i Američkom društvu za infektivne bolesti (engl. *Infectious disease society of America*) VAP čini 90 % svih bolničkih upala pluća (engl. *Hospital acquired pneumonia*; HAP) u JIL-u<sup>5</sup>. VAP je infekcija respiratornog sustava nastala nakon 48 sati od postavljanja pacijenta na mehaničku ventilaciju<sup>6-8</sup>. Najznačajniji predisponirajući čimbenik za razvoj VAP-a je dugotrajna mehanička ventilacija uz prisutnost endotrahealnog tubusa ili traheostome<sup>9</sup>. VAP se javlja u 8 – 28 % pacijenata na mehaničkoj ventilaciji<sup>10,11</sup>. Incidencija VAP-a u Europi iznosi 18,3 na 1000 dana invazivne mehaničke ventilacije<sup>12</sup>. Prevalencija VAP-a je 16 – 78 %, za razliku od infekcija mokraćnog sustava i kože s prevalencijom 1 – 4 %<sup>6</sup>. K. Saravu i suradnici navode globalnu stopu mortaliteta od 24 do 50 %, dok kod infekcije visokootpornim uzročnicima ona doseže i 76 %<sup>7,8</sup>. Osim o vrsti uzročnika, mortalitet ovisi o dobi bolesnika, komorbiditetima i težini same bolesti<sup>8</sup>. Rizik za razvoj VAP-a, kako opisuju R. Bozorgmehr i sur., iznosi 3 % za svaki dan intubacije tijekom prvih 5 dana, 2 % za svaki dan od 5. do 10. dana i 1 % nakon 10. dana od intubacije<sup>6</sup>. Gram-negativne bakterije najčešći su uzročnici VAP-a<sup>6,11</sup>. U literaturi su opisani *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* i druge *Enterobacteriaceae*<sup>11</sup>. Uz gram-negativne, VAP često uzrokuju i neke gram-pozitivne bakterije, kao što je *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)<sup>8,11</sup>. Tijekom pandemije uzrokovane virusom SARS-CoV-2 velik broj pacijenata trebao je hospitalizaciju u JIL-u. U oboljelih s teškom kliničkom slikom liječenje je uključivalo i mehaničku ventilaciju, što je pogodovalo razvoju VAP-a.

## BAKTERIJSKE INFEKCIJE TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19

### Klinička slika bolesti COVID-19

U ožujku 2020. godine SZO je proglasio pandemiju COVID-19 uzrokovanu virusom SARS-CoV-2. Prema podacima SZO-a do 10. lipnja 2022. po-

tvrdeno je više od 532 milijuna slučajeva zaraze, od čega je 6,3 milijuna završilo smrtnim ishodom<sup>13</sup>. Nakon inkubacije virusa, klinički tijek bolesti može se podijeliti u tri stadija. Početni stadij očituje se blagom kliničkom slikom. Najčešći simptomi su suhi kašalj, malaksalost i vrućica. U ovoj fazi, imunološki sustav 80-90 % pacijenata zaustavit će napredovanje bolesti te će doći do izlječenja. Kod preostalih pacijenata, razvojem upale pluća nastupa drugi stadij bolesti, simptomi postaju izraženiji te se razvija teška klinička slika obilježena hipoksemijom. Daljnjim napredovanjem bolesti može se razviti akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), septički šok te multiorgansko zatajenje. Ovaj najteži klinički stadij zahvaća oko 5 % pacijenata<sup>14-16</sup>. Predispoziciju za razvoj teške kliničke slike imaju osobe koje boluju od hipertenzije, šećerne bolesti, srčanog zatajenja, astme i bronhitisa. Također, rizičan čimbenik predstavlja i muški spol, dob veća od 50 godina te pretilost<sup>12</sup>.

#### **Bakterijske koinfekcije i sekundarne bakterijske infekcije**

Bakterijske infekcije česta su komplikacija virusnih infekcija koja značajno povećava smrtnost pacijenata<sup>17, 18</sup>. Brojna istraživanja opisala su povećanu učestalost bakterijskih infekcija kod pacijenata s teškom kliničkom slikom bolesti COVID-19<sup>17, 19-21</sup>.

Molekularni mehanizam nastanka bakterijskih superinfekcija kod pacijenata oboljelih od bolesti COVID-19 nije do kraja razjašnjen. Poznato je kako virusne infekcije oštećuju stanice dišnog sustava, mijenjaju proizvodnju sekreta te smanjuju pokretljivost cilija. Oštećenjem stanica, proteini za adheziju bakterija mogu biti regulirani naviše. Također, uništenjem čvrstih spojeva među stanicama gubi se integritet epitelne barijere. Sve navedeno omogućava lakšu adheziju bakterija na stanice dišnog sustava i njihovu paracelularnu migraciju<sup>17, 22</sup>. Uočeno je i kako SARS-CoV-2 uništava epitel crijeva te povećava propusnost stijenke, što može dovesti do bakterijemije<sup>22</sup>. U jednoj retrospektivnoj opservacijskoj studiji provedenoj u Francuskoj tijekom prvoga vala pandemije čak u 54,8 % slučajeva izvor bakterijemije nije se mogao utvrditi, što je navelo autore na pretpostavku kako je bakterijemija nastala uslijed bakterijske

translokacije na oštećenoj orofaringealnoj i crijevnoj sluznici<sup>23</sup>. Nadalje, narušena imunološka funkcija organizma uslijed infekcije virusom SARS-CoV-2 te promijenjena mikrobiota respiratornog i gastrointestinalnog sustava dodatno pogoduje razvoju bakterijske infekcije<sup>17, 22, 24, 25</sup>.

Među dostupnim istraživanjima često se pod pojmom koinfekcije označava istovremena infekcija dvama patogenima bez dodatne podjele na rano, odnosno kasno nastale infekcije<sup>22</sup>. Međutim, Langford i suradnici objavili su metaanalizu u kojoj su zasebno promatrali bakterijske koinfekcije i sekundarne bakterijske infekcije kod pacijenata oboljelih od COVID-a. Koinfekcije su označavale istodobnu infekciju virusom SARS-CoV-2 i nekim bakterijskim uzročnikom u trenutku hospitalizacije pacijenta, dok su sekundarne bakterijske infekcije bile one koje su se razvile tijekom bolničkog liječenja. Rezultati su pokazali kako je tek 3,5 % pacijenata imalo koinfekciju, a 14,3 % sekundarnu bakterijsku infekciju<sup>18</sup>. Dvije metaanalize, kao i neke pojedinačne studije, koje su dokazale nisku prevalenciju koinfekcija u trenutku hospitalizacije, upozorile su na pretjeranu empirijsku upotrebu antibiotika koja može dovesti do veće otpornosti bakterija na antibiotike<sup>15, 18, 26-29</sup>. Sukladno tome, trenutne smjernice Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu (NICE) ne preporučuju empirijsku primjenu antibiotika kod pacijenata pozitivnih na SARS-CoV-2 u trenutku hospitalizacije ukoliko ne postoji velika klinička sumnja na bakterijsku koinfekciju ili je ona dokazana. Pri donošenju odluke potrebno je uzeti u obzir nalaze krvne slike, RTG-a ili CT-a pluća te uzoraka mikrobiološke analize iz krvi ili dišnog sustava. Visok C-reaktivni protein (CRP) može biti posljedica infekcije virusom SARS-CoV-2 i ne ukazuje nužno na bakterijsku koinfekciju. Prokalcitonin može sugerirati bakterijsku infekciju, iako ostaje nejasno ima li njegovo određivanje prednosti pred ranije navedenim metodama<sup>30</sup>.

Pacijenti liječeni u JIL-u pod povećanim su rizikom razvoja bolničkih infekcija ne samo uslijed teškog kliničkog stanja već i zbog korištenja mehaničke ventilacije te intravaskularnih i urinarnih katetera kojima se olakšava ulazak nozokomialnih patogena u organizam<sup>22</sup>. Pojavnost sekundarnih infekcija kod pacijenata u JIL-u je raznolika i kreće se od 20,1 % do 86,6 %<sup>23, 27, 31</sup>. Bez obzira na

ovu raznolikost, procjena je kako je i do 50 % umrlih pacijenata uz COVID-19 imalo i sekundarnu bakterijsku infekciju<sup>17</sup>. Među najčešće izolirane patogene ubrajaju se *S. aureus* te gram-negativne bakterije, od kojih se izdvajaju *Klebsiella pneumoniae* i *A. baumannii*<sup>27, 29, 31</sup>. Prema istraživanju M. Ripe i suradnika, prediktivni čimbenici za razvoj sekundarne infekcije kod pacijenata hospitaliziranih uslijed infekcije COVID-19 bili su teška hipoksemija, teška limfopenija te potreba za prijatom u JIL unutar 48 sati od hospitalizacije<sup>32</sup>. Kod paci-

Tijekom pandemije COVID-19 uočena je veća pojavnost infekcija uzrokovanih bakterijom *A. baumannii*.

jenata liječenih u JIL-u, M. S. Moolla i suradnici u prospektivnom istraživanju navode duljinu boravka u JIL-u i intubaciju kao rizičan čimbenik, dok je u retrospektivnom istraživanju L. Sanga mehanička ventilacija  $\geq 13$  dana i dob  $\geq 60$  godina predstavljala rizičan čimbenik za razvoj sekundarne infekcije kod pacijenata u JIL-u<sup>27, 31</sup>.

#### INFEKCIJA UZROKOVANA BAKTERIJOM *A. BAUMANNII* TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19

Tijekom pandemije COVID-19 uočena je veća pojavnost infekcija uzrokovanih bakterijom *A. baumannii*<sup>27, 29, 32, 33</sup>. Pretpostavka je kako je širenju infekcija uzrokovanih bakterijom *A. baumannii* u JIL-u pogodovala prenapučenost soba bolničkim krevetima, velik broj pacijenata u odnosu na medicinsko osoblje te česte izmjena pacijenata i osoblja. Također, medicinsko osoblje nosilo je istu zaštitnu opremu dulje vrijeme te je njihova pažnja bila usmjerena na osobnu zaštitu. Sve je to, kod nedovoljno educiranog osoblja, moglo dovesti do zanemarivanja pravila asepsa tijekom skrbi za pacijente<sup>27, 32, 34</sup>. Istraživanje A. S. Bazaida i sur. usporedilo je postotak *A. baumannii* izoliranog iz sputuma i krvi COVID pacijenata liječenih u JIL-u i na odjelu te pokazalo kako je on bio značajno viši u JIL-u te je iznosio 56 % naspram 11 % pozitivnih uzoraka kod pacijenata liječenih na odjelu<sup>28</sup>. U jednom talijanskom istraživanju *A. baumannii* bio je uzročnik čak 43,4 % bakterijskih upala pluća kod COVID pacijenata liječenih u JIL-u<sup>35</sup>. U dru-

gom istraživanju provedenom u Indiji koje je također uključivalo COVID pacijente liječene u JIL-u, *A. baumannii* bio je odgovoran za 32,8 % bakterijemija<sup>36</sup>. U obama istraživanjima *A. baumannii* bio je najčešće izoliran uzročnik<sup>35, 36</sup>. Dva istraživanja koja su usporedila pojavnost *A. baumannii* prije i tijekom pandemije, zabilježila su porast u pandemijskom razdoblju. Istraživanje M. Karatasa i suradnika provedeno u Turskoj pokazalo je kako je postotak bakterijskih infekcija uzrokovanih bakterijom *A. baumannii* kod COVID pacijenata iznosio 9,76 %, dok je u istom razdoblju kod pacijenata koji nisu oboljeli od bolesti COVID-19 iznosio 3,11 %, a u pretpandemijskom razdoblju 3,49 %<sup>29</sup>. Talijansko istraživanje M. Ripe i suradnika pokazalo je kako je incidencija bakterijemija kod COVID pacijenata iznosila 6,3 na 1000 osoba/dan, dok je 2017. godine ona iznosila 0,4 na 1000 osoba/dan tijekom praćenja<sup>32</sup>. Medijan razvoja infekcije uzrokovane bakterijom *A. baumannii* od prijama u JIL, u dvjema studijama, iznosio je 14 odnosno 15,8 dana<sup>37, 38</sup>.

Prema podacima SENTRY programa antimikrobnog nadzora, koji je uključio 45 zemalja u razdoblju od 1997. do 2016. godine, *A. baumannii*, izoliran iz krvi pacijenta bio je otporan na meropenem u 43,8 % slučajeva, a na imipenem u 41,6 % slučajeva<sup>39</sup>. Ipak, otpornost na karbapeneme varira među zemljama te je viša u Aziji i zemljama istočne Europe<sup>40</sup>. U zemljama Europske unije u 2018. godini trećina izoliranih bakterija *A. baumannii* bila je otporna na karbapeneme<sup>41</sup>. U istraživanju F. Lotscha i sur. o otpornosti bakterije *A. baumannii* na karbapeneme prikupljeni su podatci iz 37 europskih zemalja. Podatci su prikazani za tri vremenska razdoblja (2013. godina, od 2014. do 2015. godine i 2019. godina) te su zemlje kategorizirane u šest stadija ovisno o pojavnosti CRAB-a. Nulti stadij označavao je zemlje bez pojavnosti, a peti stadij zemlje s endemskom pojavnosti CRAB-a. U najviši stadij ubrojene su zemlje u kojima je u većini bolnica opetovano izoliran CRAB, a u sva tri vremenska razdoblja u peti stadij kategorizirane su, osim Hrvatske, još i Italija i Grčka<sup>41</sup>. Tijekom pandemije virusa SARS-CoV-2 tercijarna bolnička ustanova u Rimu provela je istraživanje kod COVID pacijenata liječenih u JIL-u. U razdoblju od rujna 2020. do ožujka 2021.

analizirani su uzorci iz donjeg dijela respiratornog trakta te je bakterija *A. baumannii* bila otporna na karbapeneme u 100 % slučajeva<sup>35</sup>.

#### KARBAPENEM-OTPORAN

##### A. BAUMANNII – MEHANIZMI OTPORNOSTI

Za otpornost CRAB-a može biti odgovoran jedan ili više mehanizama. Promjene na proteinima koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*; PBPs) mogu biti odgovorne za smanjenu osjetljivost CRAB-a na karbapeneme, no u pravilu se uvijek nalaze uz barem još jedan mehanizam otpornosti na rezistentnom soju bakterije<sup>42, 43</sup>. Do smanjene osjetljivosti dolazi uslijed smanjene ekspresije porina vanjske membrane (engl. *outer membrane porins*, OMPs) CRAB-a, koji su odgovorni za prijenos antibiotika u samu bakterijsku stanicu<sup>44</sup>. CRAB može imati smanjenu ekspresiju OMPs, koji su odgovorni za prijenos karbapenema (engl. *carbapenem-associated OMP*; CarO), posljedično dovodeći do smanjene osjetljivosti bakterije na imipenem i meropenem<sup>42</sup>. Efluks pumpe (engl. *efflux pumps*; EPs) također, mogu biti odgovorne za smanjenu osjetljivost na karbapeneme u CRAB-u. Za razliku od OMPs, koji su povezani s prijenosom antibiotika u bakterijsku stanicu, efluks pumpe povezane su s aktivnim prijenosom antibiotika iz bakterijske stanice pumpajući ih iz same stanice te posljedično smanjujući njihovu koncentraciju i moć djelovanja<sup>45, 46</sup>. No, najvažniji mehanizam otpornosti na karbapeneme u CRAB-u jest inaktivacija ili degradacija samog antibiotika putem enzima karbapenemaza, koje se najčešće nalaze na plazmidima te su posljedično veoma lagano prenosive na druge sojeve<sup>47</sup>. Klinički značajne karbapenemaze u CRAB-u su *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaza, Verona integron-kodirajuća metalo- $\beta$ -laktamaza, New Delhi metalo- $\beta$ -laktamaza i razne oksacilinaze<sup>44</sup>. Oksacilinaze su najčešći uzročnik otpornosti na karbapeneme u CRAB-u. Glavne oksacilinaze u bakteriji *A. baumannii* jesu: intrinzična OXA-51 te stečene OXA-23, OXA-58, OXA-24/40, OXA-235 i OXA-143  $\beta$ -laktamaze. Od navedenih, pretjerana ekspresija OXA-23 oksacilinaze najčešći je uzrok otpornosti na karbapeneme u CRAB sojevima<sup>48</sup>. OXA-23 se u pravilu nalazi na plazmidu u CRAB-u, što pojačava njezin epidemijski potencijal pošto

se geni otpornosti, u ovom slučaju bla<sub>OXA-23</sub>, lagano prenose među istom vrstom bakterija ukoliko se nalaze na plazmidima<sup>49</sup>. Prisutnost ovog fenotipa bakterije *A. baumannii* sve je više uočena u svijetu<sup>40</sup>. Na plazmidima se također nalaze i geni koji su odgovorni za otpornost na druge antibiotike, čime se nadalje povećava otpornost bakterije *A. baumannii* i otežava liječenje, što se posljedično odražava na povećanu smrtnost pacijenata<sup>49</sup>. Opisane mutacije na veznim mjestima antibiotika, stvaranje enzima koji inaktiviraju antibiotike, prisutnost efluks crpki te promjene u porinima na membrani bakterije *A. baumannii* zajednički pridonose smanjenoj osjetljivosti na karbapeneme<sup>40, 49</sup>.

#### VAP UZROKOVAN

##### KARBAPENEM-REZISTENTNIM

##### A. BAUMANNII U PANDEMIJI COVID-19

Ovisno o tome razvije li se VAP unutar 96 sati ili nakon 96 sati od hospitalizacije, razlikujemo rani (engl. *Early onset ventilator associated pneumonia*; EVAP) i kasni (engl. *Late onset ventilator associated pneumonia*; LVAP) VAP<sup>8, 11</sup>. Budući da je LVAP često uzrokovan otpornim mikroorganizmima, EVAP obično ima blažu kliničku sliku i bolju prognozu<sup>8, 11</sup>. Jedan od najčešćih uzročnika kasnog VAP-a je *Acinetobacter spp*<sup>7</sup>. R. Bozorgmehr i suradnici proveli su retrospektivno presječno istraživanje na 518 pacijenata na mehaničkoj ventilaciji<sup>6</sup>. Od ukupnog broja pacijenata, njih 57 razvilo je VAP te je u 31,58 % slučajeva uzročnik bio *A. baumannii*, a u 29,82 % *K. pneumoniae*<sup>6</sup>. Hospitalizacija u JIL-u, kirurški zahvati, mehanička ventilacija, pretjerana izloženost antibioticima, posebno karbapenemima i prisutnost kroničnih bolesti opisani su kao rizični čimbenici za razvoj infekcija bakterijom *A. baumannii*<sup>50</sup>. Duo-shuang Xie i suradnici proveli su multicentrično prospektivno istraživanje s pacijentima na mehaničkoj ventilaciji u 17 JIL-ova, u 17 tercijarnih zdravstvenih ustanova u Kini, od siječnja 2007. do lipnja 2009. godine<sup>51</sup>. Prikazali su kako je razvoj VAP-a povezan s karakteristikama pacijenta i invazivnim medicinskim zahvatima<sup>51</sup>. Teške bolesti drugih organskih sustava – kao što su šećerna bolest, srčano zatajenje, maligne bolesti i sl., muški spol, druga sjela infekcije i kronična opstruktivna pluć-

na bolest (KOPB) pokazali su se kao značajni rizični čimbenici za razvoj VAP-a<sup>51</sup>. Korištenje antacida, imunosupresivnih i antimikrobnih lijekova također povećava rizik<sup>8,51</sup>. Za razvoj VAP-a najveći rizik predstavlja prisutnost endotrahealnog tubusa<sup>9</sup>. Patogeni dospijevaju u traheju putem biofilma koji se stvori na unutarnjoj stijenci tubusa ili mikroaspiracijom oko balončića<sup>9</sup>. Budući da je invazivna mehanička ventilacija ponekad neizbježna, potrebno je poduzeti preventivne mjere da ne dođe do razvoja VAP-a. Općeprihvaćene mjere prevencije uključuju izbjegavanje intubacije i reintubacije kad god je to moguće, podizanje uzglavlja kreveta pacijenta i poštivanje pravila asepsa od strane zdravstvenih djelatnika (Tablica 1)<sup>9</sup>. Također, sistemski pregled literature Hua i suradnika istaknuo je važnost oralne higijene kod

pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Adekvatna higijena te korištenje klorheksidina za ispiranje usta dokazano smanjuju rizik razvoja VAP-a<sup>52</sup>. Kriteriji za postavljanje dijagnoze VAP-a od Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) uključuju radiološke znakove te barem jedan od sistemskih, respiratornih i mikrobioloških znakova (Tablica 2).

Brojne studije dovode u pitanje sigurnost bronhoskopije za postavljanje mikrobiološke dijagnoze VAP-a. Širenje patogena tijekom bronhoalveolarne lavaže, trauma te samo prisustvo stranog tijela u dišnom putu može dovesti do lošijeg ishoda<sup>53</sup>. U velikoj studiji koju su proveli C. A. Guidry i sur. pokazalo se da nema razlike u mortalitetu i dugoročno lošijeg ishoda korištenjem dijagnostičke bronhoskopije za pacijente s VAP-om<sup>53</sup>. Ukoliko je dijagnostička bronhoskopija neophodna za postavljanje mikrobiološke dijagnoze VAP-a, potrebno ju je učiniti.

Pandemija virusa SARS-CoV-2 znatno je povećala broj pacijenata u JIL-u. Ovisno o težini kliničke slike, pacijenti s COVID upalom pluća mogu trebati mehaničku ventilaciju, što ih izlaže riziku od ra-

**Tablica 1.** Mjere prevencije razvoja VAP-a

Mjere prevencije
Izbjegavanje intubacije i reintubacije
Podizanje uzglavlja bolesničkog kreveta
Poštivanje pravila asepsa u zbrinjavanju dišnog puta
Adekvatna higijena usne šupljine

**Tablica 2.** Kriteriji Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti za postavljanje dijagnoze VAP-a<sup>14</sup>

<b>Radiološki znakovi</b>	– dva periodična radiograma – CT prsnog koša s dokazanim novim ili pogoršanjem već postojećeg upalnog infiltrata
<b>Sistemski znakovi</b>	– Temp. > 38,3 °C bez drugog uzroka – L < 4000/mm <sup>3</sup> ili > 12000/mm <sup>3</sup>
<b>Respiratorni znakovi</b>	– novonastali gnojni iskašljaj – promjena karaktera već prisutnog iskašljaja (promjena boje, mirisa, konzistencije, količine) – desaturacija kisikom – povećana potreba za kisikom – povećana potreba za ventilacijom
<b>Mikrobiološki kriteriji</b>	– pozitivna kvantitativna kultura iz minimalno kontaminiranog uzorka donjeg respiratornog trakta pomoću umetnutog teleskopskog katetera (engl. <i>Plugged telescopic catheter</i> ) s pragom od 10 <sup>3</sup> CFU/mL ili bronhoalveolarnom lavažom s pragom od 10 <sup>4</sup> CFU/mL – pozitivna kvantitativna kultura iz eventualno kontaminiranog uzorka donjeg respiratornog trakta korištenjem slijepog endotrahealnog aspirata s pragom od 10 <sup>6</sup> CFU/ml – pozitivan rast kulture pleuralne tekućine

**Tablica 3.** Antimikrobna terapija infekcije uzrokovane bakterijom *A. baumannii*

Monoterapija	Kombinirana terapija	
Kolistin	Kolistin +	Ampicilin/sulbaktam Fosfomicin Tigeciklin Meropenem

zvoja VAP-a<sup>54</sup>. M. Ippolito i suradnici navode kako jedan od dvoje pacijenta s infekcijom COVID-19 razvije VAP tijekom hospitalizacije u JIL-u<sup>55</sup>. Znanstvenici smatraju kako postoji više faktora koji mogu objasniti povećanu učestalost VAP-a u COVID pacijenata. Pacijenti s COVID upalom pluća imaju mikrovaskularna oštećenja i oštećenja plućnog parenhima, u teškoj su hipoksemiji te često provode dulje vremena na mehaničkoj ventilaciji<sup>54,55</sup>. Organizacijske poteškoće s kojima su se susrele brojne zdravstvene ustanove zbog velikog priljeva pacijenata, manjka zdravstvenog osoblja i potrebe za provođenjem posebnih mjera zaštite od prijenosa infekcije utjecale su na incidenciju VAP-a<sup>12,56</sup>. D. R. Giacobbe i suradnici navode kako je potreba za imunosupresivnom terapijom i često korištenje profilaktičke antibiotske terapije također pridonijelo povećanju rizika od razvoja VAP-a u COVID pacijenata<sup>54,56</sup>. Zbog mogućeg pogoršanja hipoksemije i širenja zaraze na zdravstvene djelatnike, uzimanje uzoraka za mikrobiološku analizu i postavljanje etiološke dijagnoze VAP-a otežano je u COVID pacijenata<sup>54</sup>. Također, klinička slika VAP-a slična je kliničkoj slici COVID upale pluća zbog čega je teško sa sigurnošću odrediti prevalenciju VAP-a u COVID pacijenata<sup>54,55</sup>. Infekcije s multirezistentnom bakterijom *A. baumannii* predstavljaju sve veći problem u svakodnevnoj praksi<sup>7</sup>. Nekada su zlatni standard u liječenju upale pluća uzrokovane bakterijom *A. baumannii* bili karbapenemi, no danas je zabilježena otpornost na gotovo sve antibiotike osim kolistina<sup>7</sup>. Prevalencija karbapenem-otpornog *A. baumannii* dosegla je 85 % u pacijenata u JIL-u<sup>50</sup>. U studiji M. Gurjara i sur. od ukupno 576 pacijenata na intenzivnom liječenju, njih 118 (20,5 %) razvilo je VAP<sup>50</sup>. U 75 % pacijenata s VAP-om izoliran je karbapenem-otporan *A. baumannii*<sup>50</sup>. Izbor antibiotske terapije ponajviše ovisi o stupnju otpornosti bakterije *A. baumannii*. Liječenje osjetljivog soja na karbapeneme provodi se monoterapijom s djelotvornim karbapenemom, imipenemom ili meropenemom<sup>57</sup>. Liječenje CRAB-a ovisi o težini infekcije, no u pravilu se provodi kolistinom, u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antibioticima (Tablica 3)<sup>58-61</sup>. Budući da se intravenskom primjenom kolistina postiže niska koncentracija lijeka u plućima, u liječenju VAP-a

uzrokovanog CRAB-om (CRAB-VAP) moguće je primijeniti inhalacijski kolistin uz već opisanu intravensku antibiotsku terapiju<sup>53,57</sup>. Terapijsko liječenje CRAB-VAP-a je kompliciran pothvat te je poželjno liječenje provesti kombinacijom kolistina s drugim, ukoliko je moguće osjetljivim, antibiotikom. Najčešći antibiotici koji se koriste u kombinaciji s kolistinom za liječenje CRAB-a jesu: ampicilin/sulbaktam, fosfomicin, tigeciklin, meropenem. Kombinacija kolistina s meropenemom pokazala se lošijom ili istovjetnom monoterapiji kolistinom te se ne koristi ukoliko minimalne inhibitorne koncentracije prilikom testiranja bakterije *A. baumannii* nisu niske. Kombinacije kolistina s ostalim navedenim antibioticima (ampicilin/sulbaktam, fosfomicin, tigeciklin) pokazale su se djelotvornije od monoterapije kolistinom<sup>62-65</sup>.

Nažalost, niti jedna studija ne daje konačan odgovor o tome koja je terapija zasnovana na kolistinu najbolja te su potrebna daljnja istraživanja koja bi pomogla u odabiru adekvatne terapije za liječenje teškog CRAB-VAP-a.

Osim terapije zasnovane na kolistinu, cefiderokol, betalaktamski antibiotik nove generacije, također se može koristiti za liječenje CRAB infekcija. U retrospektivnoj multicentričnoj opservacijskoj studiji koja je uključila 107 COVID pacijenata s CRAB infekcijom, Pascale i suradnici nisu dokazali statistički značajnu razliku u smrtnosti između pacijenata liječenih cefiderokolom i onih liječenih kolistinom u kombinaciji s drugim antibioticima. Budući da su rezultati jedinog provedenog randomiziranog kontroliranog istraživanja pokazali veću smrtnost pri uporabi cefiderokola, a nekoliko pojedinačnih studija visok postotak izlječenja, potrebna su daljnja istraživanja<sup>37</sup>.

## ZAKLJUČAK

Infekcije uzrokovane bakterijom *A. baumannii* imale su veću pojavnost tijekom pandemije COVID-19. Hospitalizacija u JIL-u, mehanička ventilacija, pretjerana izloženost antibioticima, posebno karbapenemima i prisutnost kroničnih bolesti pogoduju razvoju infekcija bakterijom *A. baumannii*<sup>50</sup>. Čimbenici kao što su prenapučenost bolesničkih soba, manjak medicinskog osoblja te dugotrajno korištenje iste zaštitne opreme uz zanemarivanje pravila asepsise doveli su do brzog

širenja infekcija uzrokovanih bakterijom *A. baumannii*. Pacijenti s teškom kliničkom slikom COVID upale pluća najčešće trebaju mehaničku ventilaciju čime su, zbog prisutnosti endotrahealnog tubusa ili traheostome, izloženi riziku od razvoja VAP-a. Teška klinička slika COVID upale pluća uz infekciju otpornim sojem *A. baumannii* dovodi do povećanog mortaliteta. Potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom zahtijeva poduzimanje preventivnih mjera kako ne bi došlo do razvoja VAP-a. Mjere prevencije uključuju izbjegavanje reintubacije, podizanje uzglavlja bolesničkog kreveta, adekvatnu higijenu usne šupljine pacijenta te poštivanje pravila asepse. Liječenje infekcije uzrokovane bakterijom *A. baumannii* ponajviše ovisi o stupnju otpornosti i težini same bolesti. Liječenje CRAB-a u pravilu se provodi intravenskom ili inhalacijskom primjenom kolistina u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antibioticima. Najčešći antibiotici koji se koriste u kombinaciji s kolistinom za liječenje CRAB-a jesu: ampicilin/sulbaktam, fosfomicin, tigeciklin, meropenem. Budući da niti jedna studija nije dala konačan odgovor o tome koja je terapija zasnovana na kolistinu najbolja, potrebna su daljnja istraživanja o adekvatnoj terapiji za liječenje teškog CRAB-VAP-a.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- Chastre J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:69-77.
- Rangel K, Chagas TPG, De-Simone SG. *Acinetobacter baumannii* infections in times of COVID-19 pandemic. *Pathogens* [Internet]. 2021;10. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens10081006>.
- Ceparano M, Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Renzi E, Tufi D et al. *Acinetobacter baumannii* Isolates from COVID-19 Patients in a Hospital Intensive Care Unit: Molecular Typing and Risk Factors. *Microorganisms* [Internet]. 2022;10. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040722>.
- Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi R, Lellouche J, Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infect Prev Pract* [Internet]. 2021;3. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.inf-pip.2021.100113>.
- Wałaszek M, Kosiarska A, Gniadek A, Kołpa M, Wolak Z, Dobrośet Wal et al. The Risk Factors for Hospital-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Prezgl Epidemiol* 2016;70:15-20.
- Bozorgmehr R, Bahrani V, Fatemi A. Ventilator-Associated Pneumonia and Its Responsible Germs: an Epidemiological Study. *Emerg (Tehran)* [Internet]. 2017;5. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286833/>.
- Shete VB, Ghadage DP, Muley VA, Bhore AV. Multi-drug resistant *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Lung India* 2010;27:217-20.
- Saravu K, Preethi V, Kumar R, Guddattu V, Shastry AB, Mukhopadhyay C. Determinants of ventilator associated pneumonia and its impact on prognosis: A tertiary care experience. *Indian J Crit Care Med* 2013;17:337-42.
- Coppadoro A, Bellani G, Foti G. Non-pharmacological interventions to prevent ventilator-associated pneumonia: A literature review. *Respiratory Care* 2019;64:1586-95.
- Ardehali SH, Fatemi A, Fariba Rezaei S, Forouzanfar MM, Zolghadr Z. The Effects of Open and Closed Suction Methods on Occurrence of Ventilator Associated Pneumonia; a Comparative Study. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020;8. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://journals.sbm.u.ac.ir/aaem/index.php/AAEM/article/view/411>.
- Delle Rose D, Pezzotti P, Fortunato E, Sordillo P, Gini S, Borros S et al. Clinical predictors and microbiology of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis in six Italian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1531-1539.
- Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an uninvaded French region. *Crit Care* [Internet]. 2021;25. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w>.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO COVID-19 Dashboard, c2023 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-54.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782-93.
- Salasc F, Lahlali T, Laurent E, Rosa-Calatrava M, Pizzorno A. Treatments for COVID-19: Lessons from 2020 and new therapeutic options. *Curr Opin in Pharmacol* 2022;62: 43-59.
- Hoque MN, Akter S, Mishu ID, Islam MR, Rahman MS, Akhteret M et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog* [Internet]. 2021;156. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104941>.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol and Infect* 2020;26:1622-29.
- O'Toole RF. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1772-76.
- Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, Baltazar LM, Peres NTA, Caligiorne RB et al. Fungal and bacterial coinfections



- increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *J Hosp Infect* 2021;113:145-54.
21. Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, Bhatia R, SaiKiran KVP, Singh V et al. Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2021;9. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00163-21>.
  22. Pasero D, Cossu AP, Terragni P. Multi-drug resistance bacterial infections in critically ill patients admitted with COVID-19. *Microorganisms* [Internet]. 2021;9:1773. [cited 2022 Jun 13]. Available from: [https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1773/review\\_report](https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1773/review_report).
  23. d'Humières C, Patrier J, Lortat-Jacob B, Tran-Dinh A, Chermali L, Maataoui N et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS ONE* [Internet]. 2021;16. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250728>.
  24. Rueca M, Fontana A, Bartolini B, Piselli P, Mazzarelli A, Copetti M et al. Investigation of nasal/oropharyngeal microbial community of covid-19 patients by 16s rDNA sequencing. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18042174>.
  25. Xiong D, Muema C, Zhang X, Pan X, Xiong J, Yang H et al. Enriched Opportunistic Pathogens Revealed by Metagenomic Sequencing Hint Potential Linkages between Pharyngeal Microbiota and COVID-19. *Virology* 2021;36:924-33.
  26. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266-275.
  27. Moolla MS, Reddy K, Fwemba I, Nyasulu PS, Taljaard JJ, Parker A et al. Bacterial infection, antibiotic use and COVID-19: Lessons from the intensive care unit. *S Afr Med J* 2021;111:575-81.
  28. Bazaid AS, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, Aldarhami A, Gattan H et al. Bacterial Coinfection and Antibiotic Resistance Profiles among Hospitalised COVID-19 Patients. *Microorganisms* [Internet]. 2022;10. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/3/495#:~:text=A%20recent%20report%20indicated%20that,compared%20to%20non%20DICU%20patients>.
  29. Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2021;20. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://annclinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-021-00454-7>.
  30. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. London: COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 Guidance, c2023 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>.
  31. Sang L, Xi Y, Lin Z, Pan Y, Song B, Li C et al. Secondary infection in severe and critical covid-19 patients in china: A multicenter retrospective study. *Ann Palliat Med* 2021;10:8557-8570.
  32. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:451-457.
  33. Said KB, Alsolami A, Moussa S, Alfouzan F, Bashir AI, Rashidi M et al. COVID-19 Clinical Profiles and Fatality Rates in Hospitalized Patients Reveal Case Aggravation and Selective Co-Infection by Limited Gram-Negative Bacteria. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/9/5270>.
  34. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection* 2022;50:83-92.
  35. Posteraro B, Cortazzo V, Liotti FM, Menchinelli G, Ippoliti C, De Angelis G et al. Diagnosis and Treatment of Bacterial Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19 Using a Multiplex PCR Assay: A Large Italian Hospital's Five-Month Experience. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2021;9. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/Spectrum.00695-21>.
  36. Palanisamy N, Vihari N, Meena DS, Kumar D, Midha N, Tak V et al. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06647-x>.
  37. Pascale R, Pasquini Z, Bartoletti M, Caiazzo L, Fornaro G, Bussini L et al. Cefiderocol treatment for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU during the COVID-19 pandemic: a multicentre cohort study. *JAC-Antimicrob Resist* [Internet]. 2021;3. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://academic.oup.com/jacamr/article/3/4/dlab174/6429831>.
  38. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani E, Koohpaei A et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020;20. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05374-z>.
  39. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00355-19>.
  40. O'Donnell JN, Putra V, Lodise TP. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: How viable are the current options? *Pharmacotherapy* 2021;41:762-780.
  41. Lötsch F, Albiger B, Monnet DL, Struelens MJ, Seifert H, Kohlenberg A. Epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Europe, 2019. *Euro Surveill* [Internet]. 2020;25. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001735>.
  42. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: Biology and drug resistance — role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol* 2016;54:61-74.
  43. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019;69:521-528.
  44. D'Souza R, Pinto NA, Le Phuong N, Higgins PG, Nguyen Vu T, Byun JH et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Acinetobacter* spp. panel strains: A cornerstone to facilitate antimicrobial development. *Front Microbiol* 2019;10:559.

45. Manchanda V, Sinha S, Singh N. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis* 2010;2:291.
46. Zhu LJ, Pan Y, Gao CY, Hou PF. Distribution of Carbapenemases and Efflux Pump in Carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii*. *Ann Clin Lab Sci* 2020;50:241-246.
47. Nguyen M, Joshi SG. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *J Appl Microbiol* 2021;131:2715-2738.
48. Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. *Biomolecules* 2020;10:720.
49. Bubonja-Šonje M, Abram M. Globalno širenje bakterija koje proizvode karbapenemaze. *Med Flum* 2014;50:128-149.
50. Gurjar M, Saigal S, Baronia AK, Rao PB, Azim A, Poddar B et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia: Clinical characteristics and outcome. *Indian J Crit Care Med* 2013;17:129-134.
51. Xie DS, Xiong W, Lai RP, Liu L, Gan X, Wang X et al. Ventilator-associated pneumonia in intensive care units in Hubei Province, China: A multicentre prospective cohort survey. *J Hosp Infect* 2011;78:284-288.
52. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;12. [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008367.pub4/full>.
53. Guidry CA, Mallicote MU, Petroze RT, Hranjec T, Rosenberger LH, Davies SW et al. Influence of bronchoscopy on the diagnosis of and outcomes from ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect* 2014;15:527-532.
54. Giacobbe DR, Battagliani D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with covid-19: A multicenter study. *J Clin Med* 2021;10:1-13.
55. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* [Internet]. 2021;10. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/545>.
56. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1827-1831.
57. Kanafani ZA. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. In: UpToDate, Calderwood SB, ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>.
58. Rigatto MH, Vieira FJ, Antochévis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6575-80.
59. Özvatan T, Akalin H, Sınırtaş M, Ocakoğlu G, Yılmaz E, Heper Y et al. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology* 2016;21:363-9.
60. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodovar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
61. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013;141:1214-22.
62. Casarotta E, Bottari E, Vannicola S, Giorgetti R, Domizi R, Carsetti A et al. Antibiotic Treatment of *Acinetobacter baumannii* Superinfection in Patients With SARS-CoV-2 Infection Admitted to Intensive Care Unit: An Observational Retrospective Study. *Front Med* 2022;9:910031.
63. 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.
64. Karakonstantis S, Ioannou P, Samonis G, Kofteridis DP. Systematic review of antimicrobial combination options for pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* 2021;10:1344.
65. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: An open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:67-77.