

Multirezistentní *Acinetobacter baumannii*

A. NEMEC

Státní zdravotní ústav, Praha

SOUHRN

Nemec A.: **Multirezistentní *Acinetobacter baumannii***

Acinetobacter baumannii je významným původcem infekcí u pacientů v nemocniční intenzivní péči. Léčbu těchto infekcí komplikuje častý výskyt kmenů rezistentních k většině antibiotik. Multirezistentní kmeny *A. baumannii* patří, byť ne výlučně, do několika klonálních uskupení (tzv. EU klonů), rozšířených v řadě evropských zemí. Od roku 1991 studuje naše laboratoř populační strukturu a antibiologickou rezistenci nemocničních izolátů rodu *Acinetobacter* v České republice. Naše výsledky ukázaly, že převážná většina multirezistentních izolátů z let 1991 až 2006 patřila do EU klonu I nebo II. Zatímco však v 90. letech převažoval klon I, prospektivní studie z let 2005–2006 ukázala vysokou převahu klonu II. Tato změna souvisí s nárůstem rezistence ke karbapenemům v české populaci acinetobakterů. Naše výsledky a obdobná zjištění v dalších evropských zemích naznačují, že klon II má důležitou roli při šíření karbapenemové rezistence.

Klíčová slova: *Acinetobacter baumannii*, multirezistence, epidemické klony, Česká republika

SUMMARY

Nemec A.: **Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii***

Acinetobacter baumannii is a well recognized cause of nosocomial infections, particularly in intensive care units. Strains of this species can be resistant to multiple antimicrobial agents, leaving limited therapeutic options. It has been shown that multidrug resistance in *A. baumannii* is, although not exclusively, associated with some lineages (EU clones) spread in many European countries. Since 1991, the population structure and antimicrobial resistance of *Acinetobacter* hospital isolates in the Czech Republic have been systematically studied in our laboratory. It has been shown that the vast majority of Czech multidrug resistant isolates from 1991 to 2006 belonged to EU clone I or II. While clone I largely predominated among the isolates in the 1990s, a prospective study 2005–2006 has shown a recent shift towards clone II. This change was associated with the emergence of resistance to carbapenems in the Czech *Acinetobacter* population. As similar observations have been recently reported from other European countries, EU clone II is likely to play an important role in the spread of carbapenem resistance.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, multidrug resistance, epidemic clones, Czech Republic

Klin mikrobiol inf lék 2008;14(5):162–167

Adresa: Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, PhD., Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10, e-mail: anemec@szu.cz

Došlo do redakce: 30. 9. 2008

Přijato k tisku: 6. 10. 2008

Úvod

Rozvoj intenzivní nemocniční péče v posledních desetiletích umožnil léčbu pacientů v kritickém zdravotním stavu, dříve často neslučitelným se životem. Zároveň však vedl ke vzniku prostředí, v němž se jako původci infekcí mohou uplatnit mikroorganismy relativně neškodné pro zdravého člověka. Určujícími faktory tohoto prostředí je přítomnost pacientů se sníženou obranyschopností, provádění invazivních diagnostických a léčebných úkonů a rozsáhlé používání aseptických a antiseptických prostředků. Tyto faktory otevírají prostor pro podmíněně patogenní bakterie schopné přežít a šířit se v prostředí bohatém na antimikrobiální faktory, zvláště pak pro ty, jež jsou primárně rezistentní k řadě antibiotik (pozn. termín antibiotikum se zde užívá i pro syntetické antimikrobiální látky) a mají schopnost stát se rezistentními i k novým nebo dosud účinným látkám. Nejvýznamnějšími představiteli těchto bakterií jsou multirezistentní (MR) kmeny *Staphylococcus aureus*, rodu *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a některých rodů enterobakterií [1,2,3].

A. baumannii má typické vlastnosti nemocničního patogena [4]. Téměř nezpůsobuje primární infekce u zdravých jedinců a jeho výskyt v klinickém materiálu je obvykle výrazem kolonizace, nikoliv infekce. Závažné infekce vyvolává převážně u pacientů v intenzivní péči při asistované ventilaci nebo se zavedenými cévními katétry. Je odolný vůči faktorům vnějšího prostředí, např. oproti jiným gramnegativním bakteriím přežívá v suchu [5]. Avšak hlavním důvodem, proč je tento organismus v současné době v popředí zájmu, je výskyt kmenů rezistentních k většině a výjimečně ke všem klinicky použitelným antibiotikům, a schopnost těchto kmenů vyvolávat epidemie nemocničních infekcí [4,6].

Taxonomie *A. baumannii*

Bakterie rodu *Acinetobacter* jsou gramnegativní, nepohyblivé a striktně aerobní organizmy rozšířené v přírodě. V současné době do tohoto rodu patří 19 druhů s nomenklaturně platnými jmény, nejméně 14 druhů s provizorním označením a mnoho jedinečných kmenů představujících do-

sud nepopsané taxony [4,7]. Klinicky a epidemiologicky nejvýznamnějším druhem je *A. baumannii*, i když infekce u lidí mohou vyvolat i další druhy (např. *A. ursingii*, *A. haemolyticis*, *A. junii*, *A. schindleri*, *A. Iwoffii*) [4,6]. V naší nedávné studii patřilo k *A. baumannii* 108 (72 %) ze 150 klinických izolátů rodu *Acinetobacter*, které byly získány při prospektivním sběru na odděleních intenzivní péče v České republice v letech 2006–2007 [8]. Do *A. baumannii* přitom patřily všechny MR izoláty. Podobné výsledky ukázala retrospektivní studie českých izolátů z let 1991–1997 a několik zahraničních prací [4,9].

Navzdory pokroku v klasifikaci acinetobacterů jsou znalosti o rozšíření a klinickém významu jednotlivých druhů mimo *A. baumannii* omezené. Je to proto, že dosud neexistuje spolehlivá identifikační metoda použitelná pro běžnou diagnostickou praxi. Diagnostické soupravy a interpretační systémy jsou neúčinné, protože obsahují málo použitelných znaků a identifikační matice jsou sestaveny z nespolehlivých referenčních dat [4,10]. Zvláště problematickým je tzv. komplex *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* (ACB), do něhož kromě *A. baumannii* patří *A. calcoaceticus* a dva druhy provizorním označením GS (genomic species) 3 a GS 13TU. Druhy komplexu ACB nelze podle fenotypu spolehlivě rozlišit [11]. Nejúčinnější je test růstu při 44 °C, který je pozitivní pouze pro *A. baumannii* a některé kmeny GS

13TU [11]. GS 13TU a GS 3 se přitom poměrně často vyskytují v klinickém materiálu hospitalizovaných pacientů a mohou se epidemicky šířit [4]. Nespolehlivou druhovou identifikací trpí i některé studie zaměřené na molekulárně-genetickou podstatu a epidemiologii rezistence, což brání spolehlivému přiřazení determinant rezistence ke konkrétnímu druhu.

Epidemické klony

Epidemické klony jsou evolučně samostatné a genotypově relativně homogenní skupiny kmenů, které se zřetelně odlišují od ostatních kmenů daného druhu a mohou se vyskytovat v různém čase a na různých místech. První informace o epidemických klonech *A. baumannii* publikovali v roce 1996 Dijkshoorn et al. [12], jejichž srovnání nemocničních kmenů *A. baumannii* z různých zemí severozápadní Evropy odhalilo dvě geneticky relativně homogenní skupiny zahrnující MR kmeny izolované při epidemických nemocničních infekcích. Tyto skupiny, označené jako evropské epidemické klony (EU klony) I a II, se genotypově a fenotypově lišily navzájem i od ostatních, vesměs citlivých izolátů. EU klony I a II byly izolovány v letech 1982–1990 ve Velké Británii, Holandsku, Dánsku a Belgii. Jejich výskyt byl poté zjištěn v České republice, kde k nim patřila většina MR nemocničních kmenů komplexu ACB

Tabulka 1
Mechanismy rezistence *A. baumannii* ke klinicky významným antibiotikům

Mechanismus	Typická rezistence	Poznámka
β-laktamázy		
ADC*	Cefalosporiny [†]	Druhově charakteristická β-laktamáza typu AmpC
TEM-1, CARB-5, SCO-1	Peniciliny	β-laktamázy třídy A s úzkou substrátovou specifitou
VEB-1, PER*, TEM-92, CTX-M-2	Cefalosporiny	β-laktamázy třídy A se širokou substrátovou specifitou
OXA-51*	Karbapenemy [†]	Druhově charakteristická β-laktamáza třídy D
OXA-23*, OXA-24*, OXA-58*	Karbapenemy	β-laktamázy třídy D s karbapenemázovou aktivitou
IMP*, VIM*, SIM-1	Karbapenemy	Metallo-β-laktamázy třídy B
Modifikace aminoglykozidů		
AAC(3)-Ia	Gentamicin	Acetyltransferáza
AAC(3)-IIa	Gentamicin, tobramycin	Acetyltransferáza
AAC(6′)-Ib, AAC(6′)-Ih	Tobramycin, amikacin	Acetyltransferázy
APH(3′)-VI	Amikacin	Fosfotransferáza typická pro rod <i>Acinetobacter</i>
ANT(2′′)-Ia	Gentamicin, tobramycin	Nukleotidyltransferáza
Modifikace zásahového místa		
GyrA, ParC	Fluorochinolony	Podjednotky gyrázy a topoizomerázy IV
ArmA	Aminoglykozidy	Metyláza 16 rRNA
Aktivní eflux		
AdeABC	Aminoglykozidy [†]	Druhově charakteristická, nespecifická efluxová pumpa
Tet(A), Tet(B)	Tetracykliny	Efluxové pumpy specifické pro tetracykliny
Změny membránových proteinů		
CarO	Karbapenemy	Porin zprostředkující influx antibiotik

Kromě uvedených mechanismů byly u *A. baumannii* zjištěny další mechanismy nebo geny se známou nebo pravděpodobnou rolí v přirozené nebo získané rezistenci [4,6]. Mechanismy prokázané u českých kmenů jsou vyznačeny tučně. * Několik alelických variant; [†] klinicky významná rezistence pouze při nadměrné produkci příslušného enzymu.

[13], a posléze i v dalších evropských i mimoevropských zemích [14,15,16, 17,18]. V roce 2004 byl v západní Evropě popsán další MR klon [19]. EU klony byly identifikovány pomocí kombinace AFLP, vysoce citlivé metody DNA fingerprintingu [4], a dalších genotypových a fenotypových typizačních metod [12,13,19]. V posledních letech bylo vypracováno několik systémů pro populační analýzu *A. baumannii* pomocí srovnávací sekvenční analýzy tzv. provozních genů (*house-keeping genes*) [15,20]. Schéma pro multilokusovou sekvenční typizaci (MLST) vypracované v Pasteurově ústavu ukázalo vynikající shodu s AFLP [21] a poskytuje, podobně jako MLST u jiných patogenů, možnost populační analýzy *A. baumannii* a sledování výskytu epidemických klonů v globálním měřítku [www.pasteur.fr/mlst].

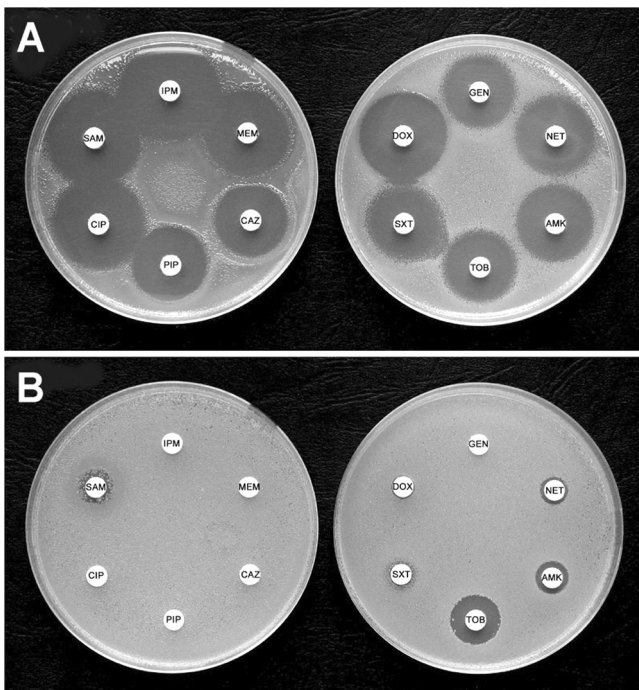
Rezistence k antibiotikům

A. baumannii je přirozeně rezistentní k řadě antibiotik, např. k aminopenicilinům, cefalosporinům první a druhé ge-

nerace a chloramfenikolu. Primárně účinnými proti tomuto druhu jsou karbapenemy, sulbaktam, polymyxiny, aminoglykozidy, fluorochinolony, protipseudomonádové cefalosporiny, doxycyklin a tigecyklin. *A. baumannii* má však neobyčejnou schopnost získávat a vyvíjet rezistenci ke všem těmto antibiotikům (obr. 1). Jako příklad lze uvést karbapenemová antibiotika, která od poloviny 80. let minulého století platila za léky volby při léčbě infekcí způsobených MR acinetobaktery [4]. Ačkoliv klinické izoláty *A. baumannii* byly zpočátku ke karbapenemům citlivé, již počátkem 90. let se objevily zprávy o nemocničních epidemiích způsobených MR kmeny rezistentními i ke karbapenemům a podíl těchto kmenů dosahuje nyní v některých oblastech až 25 %. V posledních letech se izolují i kmeny rezistentní ke kolistinu a tigecyklinu, což ukazuje na to, že *A. baumannii* může vyvolávat infekce plně rezistentní k současně dostupné antibakteriální léčbě [4]. Je však třeba zdůraznit, že výskyt panrezistentních kmenů je dosud vzácný a že komplexní multirezistence nevzniká najednou, ale jako výsledek postupných genetických událostí. Svědčí o tom pravděpodobně i skutečnost, že evropské multirezistentní izoláty náležejí do omezeného počtu genotypů (v ČR především EU klony I a II), zatímco citlivé izoláty jsou vysoce heterogenní (obr. 2) [12,13].

Obr. 1

Kontrastující antibiotická citlivost u dvou klinických izolátů *A. baumannii*. Kmen A je citlivý k β -laktamům (IPM, imipenem; MEM, meropenem; CAZ, ceftazidim; PIP, piperacilin; SAM, ampicilin-sulbaktam), fluorochinolonům (CIP, ciprofloxacin), aminoglykozidům (GEN, gentamicin; NET, netilmicin; AMK, amikacin; TOB, tobramycin), kotrimoxazolu (SXT) a tetracyklinům (DOX, doxycyklin). Tento fenotyp je obvyklý u sporadických (neepidemických) nemocničních kmenů a mimonemocničních izolátů. Kmen B, který patří do EU klonu II a pochází ze Španělska, je k těmto antibiotikům rezistentní. Nese enzymy modifikující aminoglykozidy (AAC(3)-II, APH(3')-VI), karbapenemázu OXA-24, efluxovou pumpu Tet(B) (viz tabulka 1) a další mechanismy vedoucí k plné rezistenci.



Mechanismy rezistence

Rezistenci *A. baumannii* k antimikrobiálním látkám způsobují mechanismy, které brání nebo omezují působení antibiotika na příslušné zásahové místo v bakteriální buňce. Obecně jde o inaktivaci molekuly antibiotika enzymatickým rozštěpením nebo modifikací, změnu nebo náhradu citlivého zásahového místa a snížení koncentrace antibiotika v místě zásahu pomocí aktivního efluxu či sníženého influxu [4]. Výsledný fenotyp rezistence je obvykle dán kombinací různých mechanismů rezistence [4,6]. Nejpočetnější skupinou mechanismů popsanych u *A. baumannii* jsou β -laktamázy s více než 50 různými enzymy nebo jejich alelickými variantami, za níž následuje skupina enzymů modifikujících aminoglykozidy [4,6]. Na rezistenci k tetracyklinům se podílí především specifické efluxové pumpy, zatímco rezistenci k chinolonům způsobují bodové mutace v genech kódujících topoizomerázy [4,6]. Hlavní mechanismy antibiotické rezistence u *A. baumannii* uvádí tabulka 1.

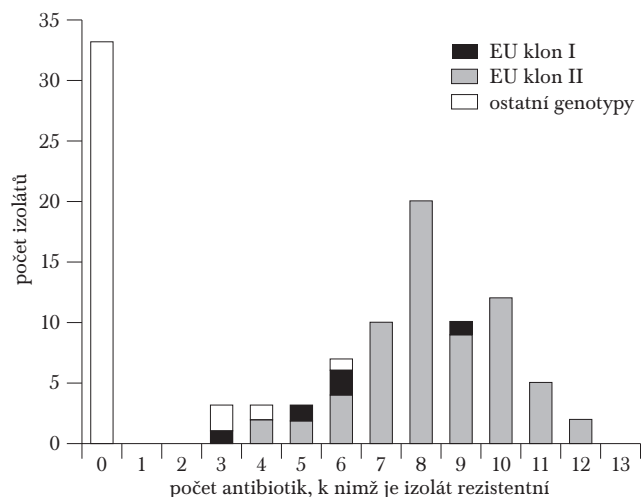
Převážnou většinu genů pro inaktivující enzymy nebo specifické efluxové pumpy nesou pouze některé kmeny *A. baumannii* a tyto geny jsou obvykle součástí genetických struktur (transpozóny, plazmidy), které umožňují jejich šíření mezi různými kmeny a druhy bakterií. Vedle těchto druhotně získaných genů existují také geny rezistence, které jsou součástí chromozómu všech nebo většiny kmenů *A. baumannii*. Exprese těchto genů je obvykle nízká i v přítomnosti antibiotik, může však být zvýšena v důsledku genetických změn. Jeden z těchto genů kóduje druhově specifickou chromozómovou β -laktamázu typu AmpC (ADC). Produkce ADC může být zvýšena inzercí sekvence *ISAbal* do promotorové oblasti příslušného genu, což vede k rezistenci k oxyimino-aminothiazolylovým cefalosporinům, např. ceftazidimu [22]. Obdobnou funkci má *ISAbal* při nadprodukci chromozómové β -laktamázy OXA-51 [23]. Gen pro β -laktamázu typu OXA-51 byl dosud zjištěn

u všech kmenů *A. baumannii* a jeho zvýšená exprese se podílí na rezistenci ke karbapenemům. Předpokladem pro nadprodukcí ADC nebo OXA-51 je přítomnost *ISAbal*, případně jiných inzerčních sekvencí (nesoucích silný promotor), v genomu příslušného kmene [24]. *ISAbal* se vyskytuje pouze u některých kmenů *A. baumannii* a její přítomnost může být významným předpokladem pro vznik β -laktamové rezistence bez potřeby horizontálního přenosu cizorodých genů.

Další chromozómový systém odpovědný za antibiotickou rezistenci u *A. baumannii* je nespecifický efluxový systém AdeABC, který kódují tři strukturální geny kontrolované dvojsložkovým regulačním systémem [25,26]. Ačkoli se tyto geny vyskytují zhruba u 80 % izolátů *A. baumannii* [27], ke snížení antibiotické citlivosti dochází pouze u kmenů s jejich nadměrnou expresí, způsobenou např. mutacemi v regulačních genech [26]. Tyto kmeny mají sníženou citlivost k aminoglykozidům (zvláště k hydrofobnímu gentamicinu a netilmicinu), chinolonům, tetracyklinům a některým β -laktamům [25]. Laboratorní mutanty s tímto fenotypem lze snadno získat z plně citlivých kmenů obsahujících geny pro AdeABC pomocí jedнокrokové selekce (obr. 3) [26]. Konstitutivně exprimovaná pumpa se pravidelně vyskytuje u MR kmenů vybavených dalšími mechanismy rezistence v různých kombinacích [27]. Aktivace systému AdeABC může být prvním krokem umožňujícím přežívání původně citlivých kmenů v prostředí bohatém na antibakteriální látky, na něž navazuje získání specifických mechanismů rezistence [27].

Obr. 2

Distribuce českých klinických izolátů *A. baumannii* podle míry multirezistence a příslušnosti k evropským (EU) klonům. Těchto 108 izolátů bylo získáno při prospektivním sběru na 56 odděleních typu ARO nebo JIP ve 20 nemocnicích v letech 2005–2006 (geografický původ viz obr. 4). Míra multirezistence je vyjádřena počtem antibiotik, k nimž byly jednotlivé izoláty rezistentní nebo intermediárně citlivé. Citlivost byla vyšetřena ke 12 antibiotikům uvedeným v legendě k obr. 1 a kolistinu. Plně citlivé izoláty měly větší jedinečné genotypy.



Tabulka 2

Distribuce hodnot citlivosti pro karbapenemy a aminoglykozidy u 108 izolátů *A. baumannii* z České republiky z let 2005–2006 [8]

Izoláty	Počet izolátů								Celkem
	MIK pro imipenem/meropenem (mg/l)*								
	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	≥ 16	
Multirezistentní†	0/0	5/2	3/7	24/18	17/15	8/11	14/5	4/17	75
Citlivé**	13/19	20/13	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	33

Izoláty	Počet izolátů								Celkem
	MIK pro tobramycin (mg/l)								
	0,25	0,5	1	2	4	8	16	> 16	
Multirezistentní	0	10	22	19	10	12	1	1	75
Citlivé	7	26	0	0	0	0	0	0	33

Izoláty	Počet izolátů								Celkem
	MIK pro amikacin (mg/l)								
	≤ 1	2	4	8	16	32	64	≥ 128	
Multirezistentní	8	21	8	6	7	2	4	19	75
Citlivé	23	11	0	0	0	0	0	0	33

* Zvýrazněny jsou hodnoty pro intermediární citlivost a rezistenci [31]

† Rezistentní k více než dvěma z 12 antibiotik uvedených na obr. 1

** Citlivé ke všem těmto 12 antibiotikům a kolistinu

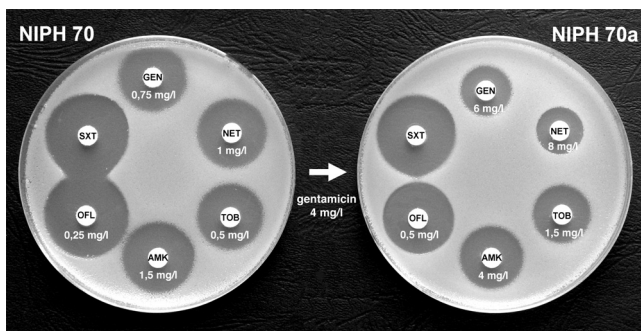
A. baumannii v České republice

Česká republika má k dispozici jeden z nejucelenějších souborů informací o populační struktuře a mechanismech rezistence u nemocničních izolátů acinetobakterů, a to díky systematickému studiu těchto mikroorganismů od roku 1991 [8,9,13,28,29]. Obr. 2 a 4 ilustrují výsledky genotypizace ze dvou hlavních studií zaměřených na diverzitu nemocničních izolátů acinetobakterů na našem území. V prvním případě šlo o retrospektivní analýzu 103 klinických izolátů komplexu *ACB* pocházejících ze 17 nemocnic z let 1991–1997 [9], ve druhém o analýzu 150 klinických izolátů rodu *Acinetobacter* získaných prospektivně od pacientů hospitalizovaných na 56 odděleních typu ARO nebo JIP ve 20 nemocnicích v letech 2005–2006 [8]. V obou případech patřily všechny MR izoláty k *A. baumannii* a jejich převážná většina do EU klonů I nebo II.

Výsledky těchto studií ukázaly rozdíly mezi současnou populací *A. baumannii* a jeho populací z 90. let. Zatímco většina MR izolátů z let 2005–2006 patřila ke klonu II (66 izolátů oproti 5 izolátům klonu I) [8], u MR izolátů z let 1991–1997 převažoval klon I (39 izolátů oproti 9 izolátům klonu II) [9,13]. I když odlišná kritéria pro výběr izolátů neumožňují přímé srovnání studií, uvedené výsledky naznačují, že v současné populaci došlo k výraznému posunu ve prospěch klonu II. Významné bylo také zjištění, že zatímco všechny izoláty z let 1991–1997 byly citlivé k imipenemu, 21 % izolátů *A. baumannii* z let 2005–2006 bylo k imipenemu nebo meropenemu intermediárně citlivých nebo rezistentních (MIK ≥ 8 mg/l) a dalších 42 % izolátů mělo k těmto antibiotikům sníženou citlivost (MIK 1–4 mg/l). Celkem 90 % izolátů s MIK ≥ 1 mg/l přitom patřilo ke klonu

Obr. 3

Selekce mutant *A. baumannii* s nadměrnou expresí nespecifické efluxové pumpy. Z citlivého kmene NIPH 70 obsahujícího geny pro efluxový systém AdeABC byly v přítomnosti gentamicinu (4 mg/l) získány mutanty (NIPH 70a) se sníženou citlivostí k aminoglykozidům (zkratky viz obr. 1) a ofloxacinu (OFL), nikoliv však ke kotrimoxazolu (SXT). Mutanty s podobným fenotypem lze takto snadno získat z citlivých kmenů s geny pro AdeABC ve frekvencích $1,0\text{--}5,0 \cdot 10^{-8}$. Tento fenotyp je běžný u klinických izolátů, kde jej však často překrývají další mechanismy rezistence. Vhodným indikátorem aktivního efluxu u českých kmenů je snížená citlivost k netilmicinu (MIK 4–32 mg/l oproti u 0,25–1 mg/l u citlivých izolátů), neboť jiné mechanismy rezistence k netilmicinu v ČR se dosud neprokázaly [27]. Pod disky jsou uvedeny hodnoty MIK k příslušným antibiotikům.

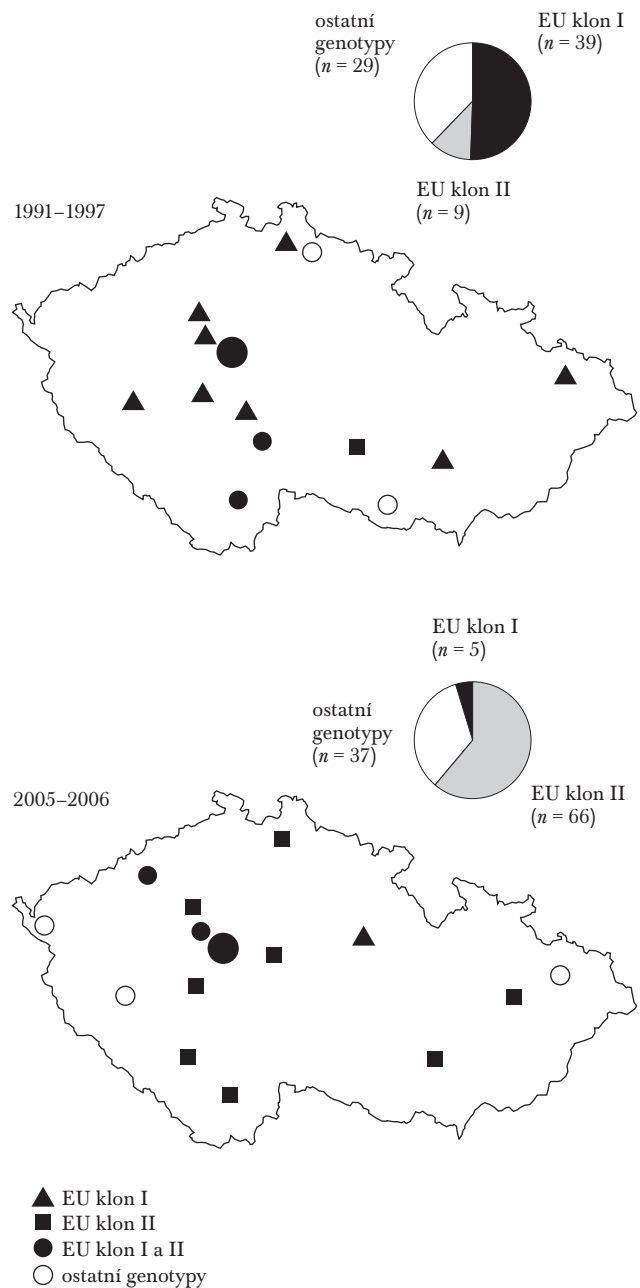


II. Šíření kmenů klonu II rezistentních ke karbapenemům bylo popsáno i v dalších evropských zemích [14,15], a lze tudíž předpokládat, že tento klon má oproti jiným kmenům *A. baumannii* selekční výhodu ve schopnosti účinně vyvíjet rezistenci ke karbapenemům.

Dalším významným zjištěním uvedených studií byla značná variabilita ve fenotypech a genotypech citlivosti u izolátů téhož klonu, a to i v případech, kdy izoláty se shodnými genomickými typizačními profily pocházely ze

Obr. 4

Geografický původ a populační struktura nemocničních izolátů *A. baumannii* podrobně studovaných naší laboratoří. Horní obrázek shrnuje výsledky pro retrospektivních 77 izolátů z let 1991–1997 [9,13], dolní obrázek pak výsledky prospektivní studie pro 108 izolátů z let 2005–2006 [8].



stejně lokality. Tato variabilita byla zvláště výrazná u izolátů klonu II z let 2005–2006, u nichž bylo zjištěno 21 různých profilů citlivosti a 17 kombinací genů rezistence (obr. 2) [8]. Lze předpokládat, že se na ní podílí poměrně častá horizontální akvizice nebo ztráta genů rezistence a rozdílná exprese druhově charakteristických genů u kmenů klonu II. Jedním z praktických důsledků tohoto jevu je omezená spolehlivost profilů rezistence i pro lokální epidemiologickou analýzu [30].

Nezbytným předpokladem pro racionální léčbu nemocničních infekcí vyvolaných *A. baumannii* je laboratorní vyšetření citlivosti na antibiotika. Tento požadavek vychází z častého výskytu MR kmenů, značné variability jejich profilů rezistence a skutečnosti, že MR kmeny mívají oproti plně citlivým zvýšené hodnoty MIK i pro antibiotika, k nimž jsou podle klinických breakpointů citlivé (tabulka 2). Antibiotická citlivost 75 českých MR izolátů *A. baumannii* (tj. rezistentních k více než dvěma z uvedených antibiotik) z let 2005–2006 byla následující (procenta citlivých izolátů): kolistin (99), tobramycin (81), imipenem (76), meropenem (71), amikacin (67), ampicilin-sulbaktam (29), netilmicin (20), gentamicin (16), doxycylin (16), kotrimoxazol (13), ceftazidim (9), ciprofloxacin (3), piperacilin (1) [8]. Tento stav plyne z rozšíření klonu II v ČR a jím nesených mechanismů rezistence. Jde zvláště o kombinaci aktivního efluxu AdeABC a acetyltransferázy ACC(3)-I (vysoká rezistence ke gentamicinu, snížená citlivost k netilmicinu), nadměrnou produkcí β -laktamázy ADC (ceftazidim), efluxovou pumpu Tet(B) (doxycylin) a fosfotransferázu APH(3')-VI (amikacin). Na rezistenci a snížené citlivosti ke karbapenemům se podílí spíše nadprodukce chromozómové β -laktamázy OXA-51 než akvizice jiných karbapenemáz. Dobrou citlivost k tobramycinu pak určuje nepřítomnost enzymů modifikujících tobramycin u českých kmenů klonu II. V souvislosti s léčbou infekcí vyvolaných MR *A. baumannii* zahraniční studie často zmiňují sulbaktam a tigecyklin. Avšak účinnost sulbaktamu proti českým MR izolátům je nízká a citlivost na tigecyklin může být snížena při nadprodukcí efluxového systému AdeABC [32,33]. V situaci, kdy se nepředpokládá uvedení nových antibiotik proti MR gramnegativním bakteriím, je pro zásadním opatřením optimalizace dostupné terapie [6,34] a postupů omezujících šíření MR kmenů.

Poděkování

Vypracováno při řešení projektu 310/08/1747 Grantové agentury České republiky.

Literatura

- McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6 Suppl 1):S29–36.
- Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2008;62 Suppl 1:i1–9.
- Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008;197(8):1079–1081.
- Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007;5(12):939–951.
- Jawad A, Seifert H, Snelling AM, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1938–1941.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(3):538–582.
- Nemec A, Musilek M, Maixnerová M, et al. *Acinetobacter beijerinckii* sp. nov.

and *Acinetobacter gyllenbergii* sp. nov., haemolytic organisms isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol*, in press.

- Nemec A, Křizová L, Maixnerová M, et al. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(3):484–489.
- Nemec A, Janda J, Melter O, Dijkshoorn L. Genotypic and phenotypic similarity of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in the Czech republic. *J Med Microbiol* 1999;48(3):287–296.
- Bernards AT, van der Toorn J, van Boven CP, Dijkshoorn L. Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(4):303–308.
- Gerner-Smidt P, Tjernberg I, Ursing J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol* 1991;29(2):277–282.
- Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P et al. Comparison of outbreak and non-outbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 1996;34(6):1519–1525.
- Nemec A, Dijkshoorn L, van der Reijden TJK. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 2):147–153.
- Da Silva G, Dijkshoorn L, van der Reijden T, et al. Identification of widespread, closely related *Acinetobacter baumannii* isolates in Portugal as a subgroup of European clone II. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(2):190–195.
- Turton JF, Gabriel SN, Valderrey C, et al. Use of sequence-based typing and multiplex PCR to identify clonal lineages of outbreak strains of *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(8):807–815.
- Landman D, Butnariu M, Bratu S, Quale J. Genetic relatedness of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. *Epidemiol Infect* 2008 May 27:1–7. [Epub ahead of print]
- Iacono M, Villa L, Fortini D, et al. Whole-genome pyrosequencing of an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain belonging to the European clone II group. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(7):2616–2625.
- Wroblewska MM, Townner KJ, Marchel H, Luczak M. Emergence and spread of carbapenem-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary-care hospital in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(5):490–496.
- van Dessel H, Dijkshoorn L, van der Reijden T et al. Identification of a new geographically widespread multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol* 2004;155(2):105–112.
- Bartual SG, Seifert H, Hippler C, et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4382–4390.
- Diancourt L, Passet V, Nemec A, et al. Precise identification and phylogenetic relationships of major multi-resistant clones of *Acinetobacter baumannii* by multilocus sequence typing [abstract O147]. In: 17th ECCMID/25th ICC, Munich, Germany, 31 March–3 April 2007. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(suppl 1): S30.
- Heritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAba1 in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):123–130.
- Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett* 2006;258(1):72–77.
- Livermore DM, Woodford N. The β -lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol* 2006;14(9):413–420.
- Magnet S, Courvalin P, Lambert, T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(12):3375–3380.
- Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, Lambert, T. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(9):3298–3304.
- Nemec A, Maixnerová M, van der Reijden TJ, et al. Relationship between the AdeABC efflux system gene content, netilmicin susceptibility and multidrug resistance in a genotypically diverse collection of *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(3):483–489.
- Nemec A, Dolzani L, Brisse S, et al. Diversity of aminoglycoside resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 12):1233–1240.
- Nemec A, van der Reijden TJK, Dijkshoorn L. Multirezistentní klony *Acinetobacter baumannii* v České republice. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2003;9(3):130–137.
- Nemec A. Využití diskového difúzního testu v epidemiologické typizaci multi-rezistentních kmenů *Acinetobacter baumannii*. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1999; 5(9–10):287–297.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth Informational Supplement M100–S15. CLSI, Wayne, PA, USA, 2005.
- Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(5):1001–1004.
- Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):2065–2069.
- Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(4):587–599.