



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Antimicrobial resistance and clonality in *Acinetobacter baumannii* Nemec, A.

Citation

Nemec, A. (2009, September 23). *Antimicrobial resistance and clonality in Acinetobacter baumannii*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14012>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14012>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 8

Samenvatting

SAMENVATTING

Acinetobacter baumannii is een belangrijke ziekenhuisbacterie die vooral bij patiënten op intensievecare-afdelingen aanleiding kan geven tot kolonisatie en infecties. De betrokken stammen zijn dikwijls resistent voor meerdere antibiotica, waardoor behandeling van infecties moeilijk of zelfs onmogelijk is. Hoewel ook goed gevoelige *A. baumannii* stammen voorkomen, zijn het vooral de multiresistente stammen die zich epidemisch onder patiënten kunnen verspreiden. In een publicatie die verscheen in 1996 werd vastgesteld dat twee groepen (de zogenaamde Europese (EU) klonen I en II) van genotypisch verwante *A. baumannii* stammen overheersten onder isolaten uit epidemieën in ziekenhuizen verspreid over Noordwest-Europa. Er was geen bekende epidemiologische relatie tussen deze ziekenhuizen. Deze waarneming werd ondersteund door een publicatie uit 1999 waarin werd beschreven dat stammen die verwant waren aan de EU-klonen I en II ook overheersten onder klinische isolaten van *A. baumannii* uit ziekenhuizen verspreid over Tsjechië. In beide studies bleken de stammen die behoorden tot de EU-klonen I en II veel resistenter te zijn voor antibiotica dan andere stammen. Dit was aanleiding te veronderstellen dat de koppeling van multiresistentie en klonaliteit een rol heeft gespeeld bij de immer voortschrijdende toename van resistentie bij *Acinetobacter*. Deze bevindingen waren aanleiding tot dit proefschrift dat zich richt op de relatie tussen de epidemiologie en de moleculaire basis van meervoudige resistentie voor antibiotica in *A. baumannii* op populatieniveau. Hierbij is een beschrijvende en vergelijkende benadering gevolgd waarbij een groot aantal eigenschappen van goed gedefinieerde stammencollecties werd onderzocht om de relatie tussen multiresistentie en populatie-structuur van *A. baumannii* vast te stellen. De bestudeerde organismen bestonden in hoofdzaak uit klinische isolaten die sinds 1991 waren verkregen uit ziekenhuizen in Tsjechië en uit isolaten uit verscheidene andere Europese landen die in de afgelopen decennia in de de cultuurcollectie van het Leids Universitair Medisch Centrum waren opgenomen.

In de eerste studie onderzochten wij met behulp van AFLP fingerprinting en ribotypering de genotypische relatie tussen enerzijds Tsjechische *A. baumannii* stammen die eerder waren ingedeeld in de zogenaamde groepen A and B en, anderzijds, stammen van de Noordwest-Europese klonen. De studiecollectie omvatte 70 multiresistente en 15 gevoelige stammen uit Tsjechië over de periode 1991-2001 en referentiestammen van de EU-klonen I and II. De resultaten bevestigden dat de twee overheersende groepen A en B uit Tsjechië genomisch congruent waren met de klonen I en II. In de volgende studie onderzochten wij de diversiteit van de genen die coderen voor aminoglycoside-modificerende enzymen alsmede de associatie van deze enzymen met klasse I integronen in de bekende EU-klonen inclusief de nieuw beschreven kloon III. Wij vonden dat kloon III zowel in resistentiegenen en integronen relatief homogeen was, terwijl kloon I en II een opvallende intraklonale diversiteit hadden, maar zonder scherp onderscheid tussen de klonen. Echter, binnen de Tsjechische klonen I en II was de diversiteit van resistentiegenen en integronstructuren beperkt in vergelijking tot

elders. Dit zou kunnen worden verklaard door aan te nemen dat er locale reservoirs zijn van resistentiegenen en dat er mogelijk horizontale overdracht is van resistentie determinanten tussen de twee klonen. In the derde studie stond de vraag naar de klinisch-epidemiologische betekenis van de recent ontdekte niet-specifieke effluxpomp AdeABC in *A. baumannii* centraal. Een collectie van 116 stammen, afkomstig uit 16 Europese landen en ingezameld over een periode van 23 jaar, werd onderzocht op de aanwezigheid van genen die waren geassocieerd met het effluxsysteem. Bovendien werd de diversiteit van de stammen (klonaal verwant of niet) onderzocht met verschillende methoden. De resultaten toonden aan dat de AdeABC-genen aanwezig waren in de meeste *A. baumannii* stammen inclusief sporadische stammen, en dat overexpressie van dit systeem een algemene eigenschap is van multiresistente stammen. Het doel van de laatste studie was om inzicht te krijgen in de opkomst van carbapenemresistentie vanaf het begin van de jaren 2000 in Tsjechië. Voor dit doel werden klinische isolaten van *Acinetobacter* in de periode 2005-2006 prospectief ingezameld van een groot aantal intensievecare-afdelingen verspreid over het land. Van deze stammen werd het genotype en de aanwezigheid van resistentiedeterminanten bepaald. De resultaten toonden aan dat de opkomst van carbapenemresistentie verband hield met de verspreiding van *A. baumannii* stammen die behoorden tot een subkloon van EU-kloon II. Er werd een indrukwekkende diversiteit in resistentie determinanten waargenomen in deze groep van nauw verwante stammen. Tot slot worden in hoofdstuk zes de verschillende studies in samenhang met elkaar en in het licht van de meest recente ontwikkelingen besproken.

De resultaten van dit proefschrift dragen bij tot het beeld dat de toenemende resistentie voor antibiotica van *A. baumannii* in belangrijke mate samenhangt met de aanwezigheid van een beperkt aantal wijdverspreide groepen van nauw verwante stammen (klonen). Het waren vooral de EU-klonen I en II die in verscheidene Europese landen vanaf de tachtiger jaren van de vorige eeuw domineerden onder epidemische stammen. Terwijl kloon I aanvankelijk vaker werd gevonden dan kloon II, tonen recente studies een toenemende aanwezigheid van kloon II aan. Onze bevindingen en ook die van andere studies laten zien dat resistentie voor carbapenems, de belangrijkste antibiotica voor behandeling van multiresistente acinetobacters, gekoppeld kan zijn aan bepaalde geografische subgroepen van kloon II. Dit suggereert dat juist deze kloon een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling en verspreiding van carbapenemresistentie. Onderzoek uit de afgelopen tijd heeft een aantal resistentiemechanismen in *A. baumannii* geïdentificeerd en ook aangetoond dat verschillende mechanismen tegelijkertijd in een stam aanwezig kunnen zijn. Inmiddels is bekend dat zowel activatie van intrinsieke resistentiemechanismen als horizontale overdracht van resistentiegenen een rol kunnen spelen bij de evolutie van resistentie voor antibiotica van dit organisme. Daarnaast hebben zeer recente studies een aantal unieke genetische structuren geïdentificeerd, de zogenaamde resistentie-eilanden, die een groot aantal resistentiegenen kunnen omvatten en verantwoordelijk zijn voor een enorme variatie aan resistentiegenotypen en -fenotypen binnen klonaal en epidemiologisch verwante stammen. Alles bij elkaar

geven de resultaten van dit proefschrift en die uit de literatuur aanleiding tot nieuwe, meer fundamentele, vragen. Deze vragen vormen de basis voor verder onderzoek met als doel een beter begrip te krijgen van de factoren die bijdragen tot het vermogen van *A. baumannii* om resistentie te ontwikkelen tegen alle mogelijke klinisch relevante therapeutica.