

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Jonathan Jantsch

**Untersuchungen zur molekularen Epidemiologie
und Verbreitung Carbapenem-Resistenz
vermittelnder Gene bei Carbapenem-resistenten
Acinetobacter baumannii Stämmen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Carina Müller
aus Wipperfürth

promoviert am 21. Mai 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. M. R. Seifert
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. N. Jung

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Die Supervision des gesamten Projektes oblag meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Harald Seifert.

Frau Dr. Kyriaki Xanthopoulou und Herrn Dr. Paul G. Higgins halfen bei der Auswertung der Daten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die untersuchten Bakterienstämme habe ich von Frau Meredith Hackel der IHMA Laboratories erhalten.

Die Asservierung der Bakterienstämme sowie die antimikrobielle Empfindlichkeitstestung mittels E-Test habe ich nach der Anleitung von Frau Danuta Stefanik durchgeführt.

Die anschließenden PCRs habe ich nach Anleitung durch Frau Julia Wille durchgeführt und die darauffolgende Sequenzierung am Illumina MiSeq wurden durch Frau Julia Wille begleitet.

Die nach der Sequenzierung erhaltenen Rohdaten wurden durch Herrn Dr. Paul G. Higgins mithilfe der Software Ridom SeqSphere⁺ v.8.3.63 weiterverarbeitet. Die Auswertung der Daten für die zugrundeliegenden Fragestellungen habe ich mit Hilfe durch Frau Dr. Kyriaki Xanthopoulou und Herrn Paul G. Higgins vorgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 06.03.2024

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Seifert für die Überlassung dieses Projektes, für seine unermüdliche Geduld mit mir, seine Ermunterungen zur Weiterarbeit und die Zuversicht für dieses Projekt.

Der gesamten Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Seifert und Paul G. Higgins des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene danke ich für die schöne Zeit im Labor, die Unterstützung, gute Gespräche - nicht nur über die Arbeit - und viel Lachen.

Frau Dr. Reuter aus Freiburg gilt mein Dank für ihre Ideen und Ergänzungen zur Publikation, die dem Projekt den nötigen letzten Schliff verliehen haben.

Das vorliegende Projekt wurde im Rahmen des DZIF MD Programms (Fö. Nr. TI 07.003_Müller_00) finanziell unterstützt, hierfür möchte ich mich bedanken.

Danke! An meine FreundInnen fürs Zuhören, Anspornen, Ausgleichschaffen und mir mein zwischenzeitliches Abtauchen nicht krumm zu nehmen.

Ich danke meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums und ihre Unterstützung darüber hinaus. Der Einsatz und die Hingabe, um uns drei Kindern das Studium möglich zu machen, bedeutet für sie selbst oft, ihre eigenen Wünsche hintenanzustellen.

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung.....	11
2.1. Das Genus <i>Acinetobacter</i>	12
2.1.1. Taxonomie und Vorkommen	12
2.1.2. Historische Aspekte der Definition des Genus <i>Acinetobacter</i>	12
2.1.3. Speziesidentifikation innerhalb des Genus <i>Acinetobacter</i>	13
2.2. Die Spezies <i>Acinetobacter baumannii</i> und ihre klinische Bedeutung	14
2.2.1. Infektionen durch <i>Acinetobacter baumannii</i>	14
2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> Infektionen während der COVID-19 Pandemie	15
2.4. Carbapenem-resistente <i>Acinetobacter baumannii</i>	16
2.4.1. Carbapeneme als Untergruppe der Beta-Laktamantibiotika	18
2.4.2. Carbapenemasen von <i>Acinetobacter baumannii</i> als Resistenzmechanismus gegen Carbapeneme	18
2.4.3. Antibiotika gegen Carbapenem-resistente <i>Acinetobacter baumannii</i>	19
2.5. Molekulare Epidemiologie von <i>Acinetobacter baumannii</i>	21
2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	22
3. Publikation.....	24
4. Diskussion.....	41
5. Literaturverzeichnis.....	55
6. Anhang.....	67
6.1. Abkürzungsverzeichnis	67
6.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	67
7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	68

1. Zusammenfassung

Multiresistente Erreger fordern die Gesundheitssysteme weltweit seit Jahren heraus. Patienten versterben an Infektionen, die vor einigen Jahrzehnten noch gut durch Antibiotika behandelbar waren, die heute nicht mehr wirksam sind, da die Erreger in rasanter Geschwindigkeit neue Resistenzmechanismen entwickeln.

Acinetobacter baumannii sind gramnegative meist nosokomial vorkommende Bakterien. In der Patientenversorgung können sie zu schwer beherrschbaren Ausbrüchen und dadurch bedingten Schließungen ganzer Stationen führen. Besonders schwerwiegend sind multimorbide Patienten mit herabgesetzter Immunkompetenz betroffen. Zu den häufigsten Manifestationen gehören die nosokomiale ventilatorassoziierte Pneumonie sowie Blutstrominfektionen, seltener sind Haut- und Weichgewebsinfektionen, Meningitiden, Endokarditiden und Harnwegsinfektionen.

A. baumannii gehört weltweit zu den resistentesten Mikroorganismen. Bis zu Beginn der 1990er Jahre konnte jedoch zuverlässig auf Carbapeneme aus der Gruppe der Beta-Laktamantibiotika als effektive und gut verträgliche Therapie bei Infektionen durch *A. baumannii* zurückgegriffen werden, bis vermehrt von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* berichtet wurde. Seitdem ließ sich das Phänomen der rasanten, epidemischen Verbreitung klonaler Carbapenem-resistenter *A. baumannii* Linien weltweit verfolgen. Es bleiben wenige Behandlungsoptionen offen, die für die Patienten in der benötigten Konzentration oft schwere Nebenwirkungen mit sich bringen.

Die Carbapenem-Resistenz wird hierbei hauptsächlich durch erworbene Oxacillinasen vermittelt. Diese gehören zur Übergruppe der Beta-Laktamasen, welche zur Hydrolyse des Beta-Laktamrings der Beta-Laktamantibiotika führen und diese dadurch unwirksam machen. Seltener führen Metallo- β -Laktamasen, auch eine Untergruppe der Beta-Laktamasen, zur Carbapenem-Resistenz bei *A. baumannii*.

A. baumannii wurde als ESKAPE Erregern eingeordnet. Unter diesem Akronym wurden durch die *Infectious Diseases Society of America* die wichtigsten nosokomialen Erreger mit dem Potential multipler Antibiotikaresistenzen zusammengefasst.

Außerdem wurden Carbapenem-resistente *A. baumannii* 2017 neben zwei weiteren Carbapenem-resistenten Erreger(gruppen) durch die WHO als *Priority 1 – critical* unter den weltweit am kritischsten zu beurteilenden multiresistenten bakteriellen Erreger mit der dringenden Notwendigkeit zur Entwicklung neuer antimikrobieller Therapeutika eingestuft. Es besteht der Anlass zur Sorge, dass Infektionen durch multiresistente *A. baumannii* in der Zukunft unbehandelbar werden.

Seit sich Ausbrüche durch *A. baumannii* seit Anfang der 1980er häuften, ist die Epidemiologie der *A. baumannii* Population weltweit von großem Interesse und Inhalt zahlreicher Untersuchungen mittels unterschiedlicher molekularer Typisierungsmethoden. Zunächst fiel bei einer Sammlung von *A. baumannii* aus verschiedenen europäischen Ausbruchsgeschehen auf, dass sich zwei Gruppen eng verwandter Isolate aus verschiedenen Orten in Europa abzeichneten. Ein gemeinsamer klonaler Ursprung der Bakterienisolate wurde erstmals diskutiert. Einige Jahre später fand man eine dritte in Europa kursierende Gruppe, man sprach folglich von „European clones“ EU I, EU II und EU III. Etwa zehn Jahre später zeichnete sich ab, dass die Mehrheit der Carbapenem-resistenten *A. baumannii* nicht nur innerhalb einzelner Kontinente, wie Europa, sondern weltweit wenigen klonalen Linien zugeordnet werden können. Dies ließ sich erstmals mittels repPCR bei einer weltweiten Sammlung aus über 400 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* zeigen. Es wurden acht „worldwide clones“ (WW1-8) identifiziert, die später „international clones“ (ICs) genannt wurden. Seitdem hat sich die Zuordnung von *A. baumannii* zu den ICs als ein wichtiges Kriterium etabliert, um *A. baumannii* in einen epidemiologischen Kontext einzuordnen. Aktuell ist IC2 der weltweit mit Abstand am häufigsten berichtete IC.

Einen deutlichen Fortschritt in Auflösung und Praktikierbarkeit in der Untersuchung der molekularen Epidemiologie von Bakterien brachte Whole Genome Sequencing. Im Jahr 2017 wurde in Köln ein core genome multilocus sequence typing (cgMLST) Schema für *A. baumannii* entwickelt, das eine detaillierte Analyse der epidemiologischen Verwandtschaft von *A. baumannii* Isolaten erlaubt.

Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit ist eine Annäherung an die molekulare Epidemiologie und die Verteilung von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen innerhalb der weltweiten Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii*.

Hierzu wurden 313 Carbapenem-resistente *A. baumannii*, isoliert zwischen 2012 und 2016 aus klinischen Proben, aus insgesamt 114 weltweiten Krankenhäusern, verteilt über 47 Länder analysiert. Die Anzahl der jeweils untersuchten Isolate aus einem Land richtete sich nach der Bevölkerungsanzahl des jeweiligen Landes im Verhältnis zu allen eingeschlossenen Ländern. Die 47 Länder verteilen sich auf Afrika, Asien und den Mittleren Osten, Europa und den amerikanischen Kontinent.

Die untersuchten Bakterienisolate stammen aus der Sammlung des *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial* (T.E.S.T) und wurden durch das IHMA, Schaumburg, USA zur Verfügung gestellt. Zur Verifizierung der Carbapenem-Resistenz wurden alle Isolate mittels E-Test getestet. Das Vorhandensein von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen wurden bei den bestätigt Carbapenem-resistenten Isolate durch einigen Multiplex-PCRs

untersucht. Darüber hinaus wurde das Bakteriengenom aller Proben extrahiert und am Illumina MiSeq sequenziert. Aus den Sequenzdaten erfolgte die genaue Analyse von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen und die Einteilung zu den ICs anhand von MLST-Types nach Pasteur und Oxford sowie cgMLST.

Innerhalb unserer gesamten globalen Sammlung ließen sich etwa 94% der untersuchten Isolate internationalen klonalen Linien zuordnen, was die klonale Struktur der *A. baumannii* Population erneut bestätigte. IC2 war innerhalb der gesamten Studienpopulation der mit Abstand am häufigsten vertretene IC mit einem Anteil von 62% an allen Isolaten. Die Prädominanz von IC2 ist ein bekanntes Phänomen. Die 62% stellen jedoch noch einmal einen Anstieg zu der vorangegangenen Studie von 2010 dar, wo IC2 nur etwa 50% ausmachte. Das Bild eines dominanten IC2 spiegelte sich in allen untersuchten Regionen außer Lateinamerika wider, hier war IC2 nur bei etwa 10% der untersuchten Isolate zu finden.

Bei den afrikanischen Ländern machte IC2 den größten Anteil mit etwa 80% aus, die restlichen 20% fielen auf IC8, IC1, IC7 und IC9. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen aus Afrika. Insgesamt ist die Datenlage vom afrikanischen Kontinent jedoch dünn, aus einigen Ländern insbesondere in zentral Afrika liegt keinerlei Analyse vor.

In Asien und im mittleren Osten war IC2 mit 84% vorherrschend, die restlichen Isolate fielen auf IC1, IC7 und IC8. Bevölkerungreiche Länder wie China und Indien waren in unserer Sammlung nicht eingeschlossen, die Literatur bestätigt jedoch auch hier die Dominanz von IC2.

Bei den europäischen Isolaten gehörten über 80% zu IC2; IC1, IC9, IC3 und IC5 machen jeweils kleinere Anteile aus. Auch dies deckt sich mit der aktuellen Literatur.

Bei Zuwendung zum amerikanischen Kontinent zeichnet sich bei Nordamerika bereits ein Unterschied zu den vorigen Regionen ab, hier machte IC2 70% aus, etwa 10 % weniger als in Afrika, Asien und Europa. Ein bemerkenswerter Anteil der Isolate ließ sich keinem IC zuordnen, 17% der Isolate bildeten eine eigene Gruppe, die wir USA-Clone-1 nannten.

Lateinamerika unterschied sich deutlich von den restlichen Regionen mit einem IC2-Anteil von 10%. Hier war IC5 die vorherrschende klonale Linie mit 54%, was ein Alleinstellungsmerkmal dieser Region ist. Die restlichen Isolate waren IC1, IC2, IC4, IC6 und IC7 zugehörig. Insgesamt sind laut aktueller Literatur andere ICs als IC2 prädominant in Lateinamerika. Je nach Land wird hier jedoch auch von der Prädominanz der Linien IC4, IC5 und IC7 berichtet.

Unter den Studienisolaten ließen sich 24 (8%) keinem der ICs 1-8 zuordnen, es fielen jedoch sechs Isolate von drei unterschiedlichen Kontinenten (Afrika, Europa und Asien) auf, die die gleichen Merkmale trugen und so ein Cluster bildeten. Von einem *A. baumannii* Isolat mit denselben Merkmalen wurde in der Literatur das erste Mal 2011 aus Libyen im Kontext mit

militärischen Konflikten berichtet. Weitere Berichte aus verschiedenen Ländern folgten. Wir haben also Grund zur Annahme, dass es sich hier um einen weiteren IC handelt, den wir IC9 nannten. Auch von weiteren neuen globalen Linien wird bereits berichtet.

Bei 96% der Isolate unserer Sammlung wurde die Carbapenem-Resistenz durch erworbene Carbapenemasegene vermittelt, bei den restlichen 4% war die Carbapenem-Resistenz mit einer durch *ISAb_a1* überexprimierten intrinsischen *bla_{OXA-51-like}* assoziiert. In der gesamten Sammlung war *bla_{OXA-23-like}* mit fast 80% das mit Abstand häufigste Oxacillinasegen, mit weitem Abstand gefolgt von *bla_{OXA-40-like}* und *bla_{OXA-58-like}*. Vereinzelt wurden auch MBLs gefunden.

Auch hier war die Verteilung in Afrika und Asien und dem Mittleren Osten wieder ähnlich. *Bla_{OXA-23-like}* machte jeweils 97% und 94% aus. In Europa waren es etwas weniger mit 75%, hier kam *bla_{OXA-40-like}* mit 15% vor.

Wieder stach der amerikanische Kontinent hervor. In Nordamerika war *bla_{OXA-23-like}* nur bei 50% der Isolate für die Carbapenem-Resistenz verantwortlich, *bla_{OXA-40-like}* machte hier 30% aus. In Lateinamerika betragen die Anteile von *bla_{OXA-23-like}* und *bla_{OXA-40-like}* 63% und 34%.

Zusammengefasst legen unsere Daten nahe, dass die weltweite Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* durch mindestens neun global verbreitete klonale Linien vertreten wird, dies sind die etablierten internationalen Klone IC1 - IC8 sowie der hier erstmals beschriebene IC9. Weitere Studien lassen zudem den Schluss zu, dass es mindestens noch zwei weitere ICs gibt. IC2 hat mit Ausnahme von Lateinamerika weltweit unangefochten die größte Bedeutung, die weiteren ICs spielen eher eine untergeordnete Rolle, sie kommen allerdings häufig als lokale bzw. regionale Besonderheit vor. Es bleibt abzuwarten, wie sich erst kürzlich beschriebene ICs in Zukunft entwickeln. Von ihnen wird gehäuft in Zusammenhang mit militärischen Auseinandersetzungen berichtet, so werden auch Migrationsbewegungen eine Rolle bei der Verbreitung spielen.

Die am weitesten verbreitete Carbapenemase ist mit weitem Abstand die erworbene Oxacillinase OXA-23-like. Auf dem amerikanischen Kontinent ist auch OXA-40-like von Bedeutung. Insgesamt wird die weltweite Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* Isolate durch IC2-*bla_{OXA-23}* *A. baumannii* beherrscht.

Für die Zukunft bleibt zu erwarten, dass Globalisierung, Migration und Antibiotikaverbrauch weiter auf die Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* Einfluss nehmen werden. Dies wird für die Gesundheitssysteme weltweit eine besondere Herausforderung darstellen.

2. Einleitung

Multiresistente Erreger stellen die Gesundheitssysteme weltweit seit Jahren vor enorme Herausforderungen. Einst gut wirksame und verträgliche Antibiotika stehen für die Behandlung bakterieller Infektionen durch die rasante Zunahme von Resistenzen oft nicht mehr zur Verfügung. Diese besorgniserregende Entwicklung zeichnet sich nicht etwa nur in einzelnen Gebieten ab, sondern stellt ein globales Problem dar [5,60,61].

Die wichtigsten nosokomialen Erreger mit dem Potential multipler Antibiotikaresistenzen, insbesondere schwer kranke und immunkompromittierte Patienten betreffend, wurden durch die *Infectious Diseases Society of America* unter dem Akronym ESKAPE zusammengefasst. ESKAPE umfasst Gram-positive sowie Gram-negative Erreger und steht für *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, und *Enterobacter* Spezies [62, 63].

Die WHO nahm 2017 eine Priorisierung der weltweit am kritischsten zu beurteilenden multiresistenten bakteriellen Erreger mit der dringenden Notwendigkeit zur Entwicklung neuer antimikrobieller Therapeutika, unterteilt in drei abgestufte Kategorien, vor. In der am dringlichsten eingestuften *Priority 1 – critical* wurden drei Carbapenem-resistente Erreger(gruppen) gelistet, unter anderem Carbapenem-resistente *A. baumannii* [5,64]. Es besteht der Anlass zur Sorge, dass Infektionen durch multiresistente *A. baumannii* in der Zukunft unbehandelbar werden [65].

Gleichzeitig werden hochauflösende molekulare Verfahren wie *whole genome sequencing* zur Untersuchung der Erreger immer günstiger, anwenderfreundlicher und auch für Laboratorien außerhalb großer Forschungszentren verfügbar. Dies erlaubt die detaillierte Untersuchung von Verwandtschaftsverhältnissen innerhalb von Bakterienpopulationen weltweit. Ermöglicht wird hierdurch ein immer besseres Verständnis der Verbreitung kritischer Erreger [23,24].

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit der molekularen Epidemiologie Carbapenem-resistenter *A. baumannii* auf einem globalen Level und Verteilung von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen innerhalb der untersuchten *A. baumannii* Sammlung.

2.1. Das Genus *Acinetobacter*

2.1.1. Taxonomie und Vorkommen

Der Name *Acinetobacter* ist auf *a-kinetos-bacter* aus dem Griechischen zurückzuführen, was bezogen auf das Erscheinungsbild einzelner Bakterien unter dem Mikroskop „unbewegliches Stäbchen(bakterium)“ bedeutet [66].

Das Genus *Acinetobacter*, aus der Familie der *Moraxellaceae*, umfasst nach heutiger Definition eine heterogene Gruppe Gram-negativer, streng aerober, nicht fermentierender, Katalase-positiver, Oxidase-negativer, unbeweglicher, kokkoider Stäbchenbakterien. Sie bilden weiche, teilweise schleimige, gräulich-weiße Kolonien auf Blutagar [1]. Nach heutigem Stand werden 80 namentlich benannte Spezies dem Genus *Acinetobacter* untergeordnet [67].

Mitglieder des Genus *Acinetobacter* konnten in vielfältigen Boden- und Wasserproben (wie Fischfarmen, Abwasser und Meerwasser) nachgewiesen werden und gelten somit als ubiquitär vorkommend [68, 69], auf *A. baumannii* trifft dies jedoch nicht zu [1].

Als Teil der menschlichen Hautflora ließen sich *Acinetobacter* Spezies in vielen klinischen Proben nachweisen; in einer Studie mit dieser Fragestellung waren bis zu 43% der nicht-hospitalisierten Probanden besiedelt, während es bei hospitalisierten Patienten 75% waren [1]. Unter Militärpersonal in Texas zeigten sich in einer Studie 17% der Probanden mit *Acinetobacter* besiedelt, jedoch waren die Bakterienisolate eindeutig von denen infizierter Soldaten nach Rückkehr aus Afghanistan oder dem Iran zu unterscheiden. Die reine Besiedlung gesunder Individuen wird also nicht als Ursache von Infektionen angesehen [70]. *A. baumannii* hingegen ließ sich auf intakter menschlicher Haut kaum finden [68], die Spezies hat keine relevante Bedeutung als harmloser Besiedler, spielt aber eine wichtige Rolle als nosokomialer Krankheitserreger [71].

2.1.2. Historische Aspekte der Definition des Genus *Acinetobacter*

Am Anfang des 20. Jahrhunderts wurden erstmals Bakterien beschrieben, die den Beginn der Entdeckung und Definition des Genus *Acinetobacter* markierten. 1911 wurden ein aus Bodenproben isolierter Organismus, der in calciumacetathaltigem Medium wuchs, durch den niederländischen Mikrobiologen Beijerinck beschrieben und *Micrococcus calcoaceticus* genannt [1].

In den folgenden Jahrzehnten wurden unabhängig voneinander mehrere ähnliche Organismen beschrieben und unterschiedlichen Genus zugeordnet, zum Beispiel *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* und *Achromobacter mucosus* [1,72]. Eine einheitliche Ordnung und Namensgebung fehlten zunächst.

Durch Brisou und Prévot wurde 1954 erstmals vorgeschlagen, damals dem Genus *Achromobacter* zugeordnete Bakterien in zwei Gruppen von beweglichen und nicht-beweglichen Organismen zu unterteilen. Für die nicht-beweglichen Bakterien wurde der Name *Acinetobacter* vorgeschlagen [1,73].

Eine 1968 durch Baumann et al. verfasste Arbeit machte einen wesentlichen Anteil an der Etablierung der Genusbezeichnung *Acinetobacter* für die weiter oben beispielhaft aufgelisteten Spezies aus. Die Zusammenfassung dieser wurde damit begründet, dass eine weitere Unterteilung anhand phänotypischer Merkmale kaum möglich sei [74]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde das Genus *Acinetobacter* offiziell 1971 durch das *Subcommittee on the Taxonomy of Moraxella and allied Bacteria* international anerkannt [75].

Seit der 1980er Jahre tat sich in der Taxonomy innerhalb des Genus *Acinetobacter* noch einmal einiges [76]. Durch Bouvet und Grimont wurden 1986 zwölf *Acinetobacter* Spezies mittels DNA-DNA-Hybridisierung identifiziert und ein System zur phänotypischen Identifikation dieser *Acinetobacter* Spezies entwickelt. Anhand mehrerer biochemischer Testungen wurden unter anderem die Eigenschaft in der Verstoffwechslung verschiedener Aminosäuren, Wachstumstemperatur, Hämolyse und Proteolyse untersucht. Sechs der genotypisch unterscheidbaren Spezies ließen sich anhand dieser phänotypischen Merkmale identifizieren, unter anderem die Spezies *A. baumannii*, die hier erstmals benannt wurde [77]. In den kommenden Jahren wurden viele weitere *Acinetobacter* Spezies identifiziert und teilweise benannt [78, 79].

2.1.3. Speziesidentifikation innerhalb des Genus *Acinetobacter*

Einige klinisch relevante Spezies wie *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. dijkshoornii* und *A. seifertii*, werden aufgrund der Schwierigkeit der sicheren phänotypischen Unterscheidbarkeit auf Speziesebene häufig zur „*A. baumannii* Gruppe“ zusammengefasst. Eine Identifikation auf Speziesebene verlangt weitere molekulare Typisierungsverfahren, gelingt aber auch mit Hilfe der Massenspektrometrie (MALDI-ToF) [76,80–82].

Wie durch Bouvet und Grimont durchgeführt, erlaubt DNA-DNA Hybridisierung eine sichere Unterscheidbarkeit auf Spezieslevel, ist jedoch für die Routinediagnostik klinischer Laboratorien deutlich zu aufwendig und nicht alltäglich durchzuführen. Weitere im Verlauf für *Acinetobacter* entwickelte molekulare Verfahren sind zum Beispiel amplified 16S rRNA gene restriction analysis (ARDRA), amplified fragment length polymorphism (AFLP) oder Ribotypisierung. Auch diese Methoden sind zeitaufwendig und in der Routinediagnostik nicht anwendbar [1].

Neuere PCR-basierte Methoden erlauben die Identifikation von *A. baumannii* anhand des intrinsischen *bla*_{OXA-51}-like Carbapenemasegens oder anhand des *gyrB* Gens [48,49]. Beide genannten PCR-basierten Verfahren fanden bei unserer Arbeit Anwendung.

2.2. Die Spezies *Acinetobacter baumannii* und ihre klinische Bedeutung

Innerhalb des Genus *Acinetobacter* hat die Spezies *A. baumannii* die größte klinische Bedeutung als nosokomialer Erreger [1,83]. Sowohl ambulant erworbene als auch nosokomiale Infektionen sind beschrieben, wobei letztere den deutlich größeren Stellenwert besitzen [1,71,84].

Während der 1970er Jahre gewann der Erreger zunehmend im Krankenhausbereich an Bedeutung und gibt seitdem besonders als Ursache von Ausbrüchen, welche die vorübergehende Schließung ganzer Stationen als Konsequenz nach sich ziehen können, Anlass zur Besorgnis [3,71]. Im Krankenhaus erfolgt die Übertragung insbesondere über die Hände des Klinikpersonals, auch indirekt über kontaminierte Oberflächen und Materialien. Auch die Übertragung durch Aerosole über die Luft ist möglich [76]. Die Unempfindlichkeit des Erregers gegen Austrocknung und die damit verbundene Überlebensfähigkeit auf unbelebten Flächen befeuern die Problematik zusätzlich [85]. Bei Trockenheit wurden morphologische Veränderungen, wie eine Zunahme der Dicke der Zellwand, nachgewiesen. Bei der Untersuchung von Ausbrüchen in Kliniken wurde das Überleben von *A. baumannii* auf trockenen Flächen über Monate bis Jahre trotz entsprechender Aufreinigungen gezeigt [69].

2.2.1. Infektionen durch *Acinetobacter baumannii*

Im Besonderen sind Intensivpatienten mit herabgesetzter Immunkompetenz und schweren Grunderkrankungen von *A. baumannii* Infektionen betroffen. Zu den häufigsten Manifestationen gehören die nosokomiale ventilatorassoziierte Pneumonie sowie Blutstrominfektionen, seltener sind Haut- und Weichgewebsinfektionen, Meningitiden nach neurochirurgischen Eingriffen, Endokarditiden und Harnwegsinfektionen, die zum Teil eine ernste Bedrohung darstellen und mit einer erhöhten Letalität für die schwerkranken Patienten einhergehen [1,2,86,87].

Als prädisponierend gelten häufige und langandauernde Intensivstationsaufenthalte, Frühgeburtlichkeit, vorangegangene Antibiotikatherapie und generell die Unterbrechung der natürlichen Körperbarrieren durch Operationen, Traumata, Verbrennungen, mechanische Beatmung und einliegende Katheter [88].

Die ventilatorassoziierte Pneumonie ist die häufigste Manifestation noskomialer *A. baumannii* Infektionen. Die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion bei der Bewertung von Proben aus dem Respirationstrakt ist jedoch nicht immer einfach und eindeutig [88].

Wundkolonisation und -infektionen durch *A. baumannii* werden gehäuft im Zusammenhang mit Naturkatastrophen oder Traumata durch Massenunfälle oder Militäreinsätze berichtet, wenn es zu großem plötzlichen Patientenaufkommen kommt und grundlegende Hygienemaßnahmen bei der Versorgung der Verletzten nicht eingehalten werden können [89, 90].

In einer groß angelegten Studie in den USA um die Jahrtausendwende, war *A. baumannii* der zehnthäufigste Erreger von nosokomialen Blutstrominfektionen, mit deutlich höherem Anteil auf Intensiv- als auf Normalstationen. Auf Intensivstationen betrug die Sterblichkeit durch *A. baumannii* Blutstrominfektionen 34% - 43% [91].

Harnwegsinfektionen im Zusammenhang mit einliegenden Kathetern, die fast bei jedem Intensivpatienten zu finden sind, werden berichtet, gelten aber überwiegend als gutartig und führen seltener zu schweren Verläufen [76].

Ambulant erworbene Infektionen, vorrangig Pneumonien, sind selten beschrieben, dann jedoch ernstzunehmende Erkrankungen. Fälle wurden aus tropischen Regionen Asiens und Australiens berichtet. Hier wurde das Auftreten insbesondere bei vorerkrankten Patienten beobachtet. Diabetes mellitus, COPD, exzessiver Nikotin- und Alkoholabusus gelten als Prädilektionsfaktoren [84].

2.3. *Acinetobacter baumannii* Infektionen während der COVID-19 Pandemie

Seit Anfang 2020 hielt die COVID-19 Pandemie die Welt in Atem, war weltweit verantwortlich für mehrere Millionen Todesfälle und überfüllte Intensivstationen. Im Oktober 2023 waren es weltweit mehr als 770.000.000 bestätigte Infektionen mit mehr als 6 Millionen Todesfällen [92]. Die Prävalenz bakterieller Koinfektionen bei COVID-19 Patienten wird auf ca. 5% geschätzt, die Prävalenz sekundärer bakterieller Infektionen auf ca. 18 %, mit jeweils deutlich höherem Anteil bei Intensivpatienten [93]. Häufig fielen die durch das Virus pulmonal schwer geschädigten Patienten nosokomialen bakteriellen Ko- und Superinfektionen zum Opfer, mit folglich erhöhter Mortalität. Die Rate der bakteriell superinfizierten Patienten unter den an COVID-19 Verstorbenen wird auf bis zu 50% geschätzt [94].

Unter anderen schon genannten prädisponierenden Faktoren für *A. baumannii* Infektionen machte der Einsatz immunsuppressiver Therapeutika wie Kortikosteroiden und IL-6-Antagonisten die ohnehin schwerkranken Patienten anfälliger für bakterielle Superinfektionen [95].

Bei initialer diagnostischer Unschärfe und Unsicherheit bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und Sorge vor bakteriellen (Ko-)Infektionen wurde während der Pandemie ein enorm hoher Antibiotikaverbrauch verzeichnet [96]. Annähernd 75% der COVID-19 Patienten wurden mit Antibiotika behandelt [96,97].

In diesem Zusammenhang wurde ein deutlicher Anstieg von Infektionen durch multiresistente Gram-positive und Gram-negative Bakterien beschrieben. Nach einer Metaanalyse litten bis zum Jahr 2021 über 5% der hospitalisierten COVID-19 Patienten an bakteriellen Koinfektionen und über 18% an sekundären bakteriellen Infektionen. Bei etwa 60% der COVID-19 Patienten mit gleichzeitiger bakterieller Infektion wurde ein resistenter Erreger nachgewiesen. Von 488 in die zitierte Metaanalyse mit einbezogenen *Acinetobacter* Spezies (eine genau Unterteilung in Spezies wurde nicht vorgenommen), waren 440 (96%) Carbapenem-resistent [93]. Infektionen mit multiresistenten *A. baumannii* wurden als bakteriellen Koinfektionen der COVID-19 Patienten beschrieben [95].

Insgesamt wurde ein Anstieg der Infektions-/Kolonisationsrate durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* in unterschiedlicher Ausprägung zwischen 1,5% bis über 60% berichtet [98].

Nach einem aktuellen Report der *United States Centres for Disease Control and Prevention* ist die Anzahl an Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii* in den USA von 2019 bis 2020 rasant angestiegen, nachdem von 2017-2019 ein leichter Rückgang der Fälle beobachtet worden war. Im Jahr 2019 wurden 6000 Fälle verzeichnet, davon 500 Todesfälle. Im Jahr 2020 waren es bereits 7500 Fälle, davon 700 Todesfälle. Dies ist insgesamt ein Anstieg um 35%, noch deutlicher war die Zunahme von Fällen Carbapenem-resistenter *A. baumannii* bei hospitalisierten Patienten beobachtet worden, mit 78% von 2019 bis 2020 [99].

2.4. Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii ist heutzutage weltweit einer der resistentesten Mikroorganismen im Gesundheitswesen. Der Organismus zählt zu einer der zahlreichen Gram-negativen Spezies, bei denen routinemäßig ein XDR-Phänotyp (extensiv drug-resistant) beobachtet wird [69]. Als *extensiv resistant* gelten *Acinetobacter* Spezies, die gegen mehr als eine oder zwei der gängigen Antibiotikaklassen (Aminoglycoside, Carbapeneme, pseudomonaswirksame Fluorquinolone, pseudomonaswirksame Penicilline mit Betalaktamaseinhibitor,

Breitspektrumcephalosporine, Folsäureantagonisten, Polymyxine oder Tetracycline) resistent sind [100].

Dies resultiert aus verschiedensten intrinsischen Resistenzmechanismen und der Fähigkeit, rasch neue zu erwerben [101].

Im Einzelnen sind dies [4,69]: (1) wenige und sehr kleine Porine in der äußeren Zellmembran, deren Expression noch weiter reduziert werden kann. Substanzen, wie Antibiotika, wird das Eindringen in das Bakterium so erschwert; (2) die konstitutionelle Expression von Effluxpumpen. In das Bakterium eingedrungene Therapeutika können so rasch wieder heraus befördert werden; und (3) die Fähigkeit des horizontalen Transfers von Resistenzgenen von anderen Bakterien, außerdem (4) die Expression verschiedener intrinsischer und erworbener β -Laktamasen, auf die im Folgenden detaillierter eingegangen wird.

Seit den 1980er Jahren wird vermehrt von steigenden Resistenzraten von *A. baumannii* gegen die gängigen Antibiotikaklassen berichtet [3,102]. Bis zu Beginn der 1990er Jahre konnte jedoch noch verlässlich auf Carbapeneme als effektive und gut verträgliche antiinfektive Therapie zurückgegriffen werden, bis vermehrt von Imipenem-resistenten *A. baumannii* berichtet wurde [103]. Seitdem ließ sich das Phänomen der rasanten, epidemischen Verbreitung klonaler Carbapenem-resistenter *A. baumannii* Linien weltweit verfolgen und stellt die Krankenhäuser vor ein erhebliches Problem [1,3,15].

Carbapenem-resistente *A. baumannii* wurden in der Gruppe „priority 1“ der „priority pathogens list for research, discovery, and development of new antibiotics“ gelistet [5], und durch die CDC als „urgend public health threat“ eingestuft [61]. In den USA waren zwischen 2009 und 2010 mehr als 50% der auf Intensivstationen isolierten *A. baumannii* Carbapenem-resistent [104]. Zwischen 2016 und 2017 wurden bis zu 80% der *A. baumannii* bei nosokomialen Infektionen in Europa als Carbapenem-unempfindlich beschrieben [105]. Nach der Resistenzstatistik des Robert-Koch-Institutes im Rahmen der Antibiotika Resistenz Surveillance waren im Jahr 2022 10% der auf Intensivstationen isolierten Bakterien des *Acinetobacter baumannii* complex (hier wurde keine genauere Unterscheidung vorgenommen) resistent gegen Imipenem und Meropenem [106]. Zwischen 2015 und 2019 wurden in einer deutschen Universitätsklinik 60 Fälle von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* verzeichnet, wovon es bei 35% zu einer klinisch manifesten Infektion kam. Fast 50% der Patienten waren in den 12 Monaten zuvor im Ausland stationär behandelt worden [107].

Die Letalität von Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii* war nach einer Metaanalyse von 2014 im Vergleich zu Infektionen durch Carbapenem-sensible *A. baumannii* deutlich erhöht. Die von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* betroffenen Patienten waren hier insgesamt deutlich schwerer vorerkrankt und hatten häufiger eine

inadäquate kalkulierte antiinfektive Therapie erhalten, die Resistenz gegen Carbapeneme war häufig mit Resistenzen gegen weitere wichtige Antibiotikaklassen vergesellschaftet [86].

2.4.1. Carbapeneme als Untergruppe der Beta-Laktamantibiotika

Carbapeneme werden den Beta-Laktamantibiotika zugeordnet, die sich durch den Beta-Laktamring als Wirkzentrum auszeichnen. Durch ihre Reaktion mit sogenannten Penicillin-bindenden-Proteinen (PBP) in der Bakterienzellwand wirken sie selektiv bakterizid auf proliferierende Bakterien und weisen eine große therapeutische Breite auf. Die PBP sind an der Zellwandsynthese der Bakterien beteiligt, wird diese beim Wachstum gestört, kommt es zu Zellwanddefekten der Bakterien und in der Folge zur osmotisch bedingten Bakterizidie. PBP kommen im menschlichen Organismus nicht vor, Beta-Laktamantibiotika greifen also nicht direkt in den menschlichen Stoffwechsel ein [108].

Zu der Gruppe der Carbapeneme zählen unter anderem die Wirkstoffe Imipenem, Meropenem, Ertapenem und Doripenem, wovon die ersten drei aktuell im Handel sind. Galten Imipenem und Meropenem als Antibiotika mit dem breitesten Wirkspektrum lange Zeit als Reserveantibiotika, werden sie in den letzten Jahren zunehmend bereits für die Initialtherapie lebensbedrohlicher nosokomialer Infektionen eingesetzt [108].

2.4.2. Carbapenemasen von *Acinetobacter baumannii* als Resistenzmechanismus gegen Carbapeneme

Intrinsische oder erworbene Beta-Laktamasen der Bakterien sind Enzyme, die zur hydrolytischen Spaltung des β -Laktamrings führen. Damit stellen sie den wichtigsten Resistenzmechanismus gegen Beta-Laktamantibiotika dar [108]. Die Übergruppe der Beta-Laktamasen wird nach der molekularen Klassifikation nach Ambler in vier Klassen A-D eingeteilt. Die Klassen A, C und D sind Serin- β -Laktamasen, der Klasse B werden Metallo- β -Laktamasen (MBL) zugeordnet [109].

In den meisten Fällen wird die Carbapenemresistenz bei *A. baumannii* durch erworbene OXA-type-Carbapenem-hydrolysierende Klasse D Beta-Laktamasen (Oxacillinasen, OXAs) vermittelt. Dies sind bei *A. baumannii* vorrangig die Gruppen OXA-23-like, OXA-40-like, OXA-58-like, OXA-143-like und OXA-235-like [6-8]. Eine Gruppe mit der Bezeichnung „-like“ steht hierbei für sehr eng verwandte Enzyme, die sich nur in wenigen Aminosäuren unterscheiden [110]. Die für *A. baumannii* relevanten OXA-Gruppen sind in *Tabelle A* aufgelistet. Für sich allein sind die genannten Oxacillinasen nicht sehr robust, aber durch *insertion sequence* (IS) Elemente (IS*Aba1* und IS*Aba9*), die zu einer deutlich erhöhten Expression führen, wird die

klinisch relevante Carbapenem-Resistenz erreicht [69]. Die *A. baumannii* intrinsische OXA-51-like kann ebenfalls ursächlich für Resistenz gegen Carbapeneme sein, wenn sie auf molekularer Ebene durch *ISAbal* überexprimiert wird [9,10]. Gene, die für Oxacillinasen codieren werden mit *bla_{OXA}* bezeichnet [110]. Seltener wird die Carbapenem-Resistenz durch MBLs wie IMP, NDM, SIM und VIM vermittelt [1,11]. Es sind außerdem Einzelfälle von den Klasse A β -Laktamasen KPC und GES beschrieben [12,13].

OXA-Enzym-Gruppe	Zugehörige OXA-Enzyme
OXA-23-like	OXA-23, OXA-27, OXA-49, OXA-73, OXA-102, OXA-103, OXA-105, OXA-133, OXA-134, OXA-146, OXA-165–OXA-171, OXA-225, OXA-239
OXA-40-like	OXA-40, OXA-25, OXA-26, OXA-72, OXA-139, OXA-160, OXA-207
OXA-58-like	OXA-58, OXA-96, OXA-97, OXA-164
OXA-235-like	OXA-235–OXA-237, OXA-278
OXA-51-like	OXA-51, OXA-64–OXA-71, OXA-75–OXA-80, OXA-82–OXA-84, OXA-86–OXA-95, OXA-98–OXA-100, OXA-104, OXA-106–OXA-113, OXA-115–OXA-117, OXA-120–OXA-128, OXA-130–OXA-132, OXA-138, OXA-144, OXA-148–OXA-150, OXA-172–OXA-180, OXA-194–OXA-197, OXA-200–OXA-203, OXA-206, OXA-208, OXA-216, OXA-217, OXA-219, OXA-223, OXA-241, OXA-242, OXA-248–OXA-250, OXA-254
Tabelle A , teilweise entnommen aus [110]	

2.4.3. Antibiotika gegen Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

Zuverlässige, verträgliche Therapeutika gegen Carbapenem-resistente *A. baumannii* sind seit Jahren Thema der Forschung.

Polymyxine (Colistin, Polymyxin B), Tigecyclin und Sulbactam werden im klinischen Alltag, basierend auf *in vitro* Sensibilitätstestungen am häufigsten eingesetzt. Von der Anwendung weiterer Substanzen wie Minocyclin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Rifampicin, Fosfomycin und Aminoglycoside wurden gelegentlich berichtet, jedoch fast ausschließlich in Kombinationsschemata [101].

In *in vitro* Testungen zeichnet sich Colistin durch einen starken konzentrationsabhängigen bakteriziden Effekt aus. Im klinischen Alltag kommt dies jedoch leider nicht in diesem Maße zu tragen, da mit Erreichen einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration eine deutliche Nephrotoxizität einhergeht. Mit der höchsten zu tolerierenden Dosis wird bei vielen kritisch kranken Patienten keine ausreichende Wirkung erreicht [101].

Polymyxin B wird im Gegensatz zu Colistin direkt als aktive Wirkstoffform verabreicht (Colistin ist ein Prodrug), effektive Wirkstoffkonzentrationen können so besser erreicht werden, das therapeutische Fenster bleibt jedoch auch hier aufgrund der ausgeprägten Nephrotoxizität schmal [101].

Tigecyclin wird häufig zur Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii* eingesetzt. Gerade im Blut und im Lungengewebe müssen für eine effektive Therapie hohe Konzentrationen erreicht werden. In der Standardosierung sind effektive Wirkspiegel jedoch kaum zu erreichen. Es sind folglich hohe Dosen für eine ausreichende Effizienz notwendig, was engmaschiges Monitoring toxischer Effekte unverzichtbar macht. Es wurden Senkungen der Plasma-Fibrinogen-Konzentration und schwere Koagulopathien beschrieben [101,111].

Sulbactam besitzt durch seine selektive Affinität zum PBP von *Acinetobacter* Spezies eine intrinsische Effektivität gegen diese. Insbesondere für Infektionen der unteren Atemwege wird das Antibiotikum erwogen, da hier hohe lokale Konzentrationen erreicht werden [112]. Auch bei Sulbactam bleiben Schädigungen durch die Substanz zu beachten, in hohen Konzentrationen kommt es zur Neurotoxizität.

Auch für die genannten Antibiotika werden steigende Resistenzen bei *A. baumannii* berichtet [4,102,113].

Neue Wirkstoffe sind Gegenstand klinischer Studien, so etwa Cefiderocol und Eravacycline [101].

Cefiderocol ist ein neues Siderophor-Cephalosporin, welches das bakterielle Eisenaufnahmesystem als Transportmechanismus in die Bakterienzelle nutzt. Der Wirkstoff wurde zwischen 2020 und 2021 in einer italienischen Studie bei der Behandlung von Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii* mit auf Colistin basierenden Therapieschemata (Mono- oder Kombinationstherapie) verglichen. Hier zeigte sich die 30-Tage-Mortalität mit 34% niedriger bei der mit Cefiderocol behandelten Patientengruppe im Vergleich zu der mit Colistin behandelten Gruppe mit 56%. Bei der Betrachtung der Subgruppen, Patienten mit Blutsrominfektionen versus Patienten mit Ventilatorassoziierter

Pneumonie, ließ sich dieser Effekt jedoch nur auf erstere übertragen. In der Colistin-Gruppe kam es häufiger zu einer relevanten Nierenschädigung. In 8,5% der Fälle wurde eine Resistenzentwicklung während der Behandlung mit Cefiderocol beobachtet [114].

Eravacyclin ist ein neues synthetisches Fluorocyclin-Antibiotikum für die Behandlung schwerer Infektionen durch multiresistente Erreger. Durch die Bindung an eine ribosomale Untereinheit inhibiert der Wirkstoff die bakterielle Proteinsynthese. In-vitro konnte eine verstärkte Wirksamkeit gegen Gram-negative und Gram-positive Bakterien, auch *A. baumannii*, im Vergleich zu anderen Tetracyclinantibiotika nachgewiesen werden. Aktuell ist Eravacyclin lediglich für die Behandlung schwerer bakterieller intraabdomineller Infektionen durch die EMA (European Medicines Agency) und FDA (U.S. Food and Drug Administration) zugelassen. *A. baumannii* ist ein eher seltener Erreger in diesem Zusammenhang, wurde jedoch gelegentlich als Erreger postoperativer intraabdomineller Infektionen beschrieben [115].

2.5. Molekulare Epidemiologie von *Acinetobacter baumannii*

Seit sich Ausbrüche durch *A. baumannii*, gehäuft durch multiresistente Stämme, in den letzten Jahrzehnten seit Anfang der 1980er zu häufen begannen, ist die Epidemiologie der *A. baumannii* Population weltweit von großem Interesse und Inhalt zahlreicher Untersuchungen mittels unterschiedlicher molekularer Typisierungsmethoden [14].

1996 wurden einige *A. baumannii* Isolate aus verschiedenen Ausbruchsgeschehen in Nordwesteuropa mittels unterschiedlicher Methoden, unter anderem der damals neuen hochauflösenden genetischen fingerprinting Methode Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP) untersucht. Hier fiel auf, dass sich vier eng verwandte Gruppen bildeten, von denen zwei (Gruppe I und II) aus verschiedenen Orten in Europa isoliert worden waren. Ein gemeinsamer klonaler Ursprung der Bakterienisolate wurde erstmals diskutiert [15].

Einige Jahre später, 2003, folgte eine weitere Untersuchung zur molekularen Epidemiologie einiger *A. baumannii* Stämme aus europäischen Krankenhäusern (und eines Isolates aus Südafrika). Wieder wurden die Isolate mittels AFLP und zusätzlich mittels Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE) untersucht. Die Isolate clusterten zu drei größeren Gruppen, wobei zwei Gruppen anhand von Referenzisolaten mit den 1996 beschriebenen Gruppen I und II übereinstimmten [16]. So wurden um die Jahrtausendwende herum drei klonale Linien eng verwandter *A. baumannii* Isolate innerhalb Europas identifiziert, die folglich „European clones“ EUI, EUII und EUIII genannt wurden [17].

Etwa zehn Jahre später zeichnete sich ab, dass die Mehrheit der Carbapenem-resistenten *A. baumannii* nicht nur innerhalb einzelner Kontinente, wie Europa, sondern weltweit wenigen klonalen Linien zugeordnet werden können. In der zugrunde liegenden Arbeit ließ sich mittels repPCR innerhalb einer weltweiten Sammlung aus knapp 500 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten die Mehrzahl der Isolate nur acht weltweit verbreiteten Klonen zuordnen. Diese wurden zunächst nach „worldwide clone“ mit WW1-8 benannt, später setzte sich die Terminologie „international clone“ (IC) durch, wobei IC 1-3 EUI-III zuzuordnen waren [14,17]. Zwei „7-loci multilocus sequence typing“ (MLST) Schemata für *A. baumannii*, bekannt als „Oxford“ (Ox) und „Pasteur“ (Pas) Schema, stellten sich in den folgenden Jahren als valide Werkzeuge zur Analyse der Verwandtschaftsstrukturen innerhalb der *A. baumannii* Population auf einem globalen Level heraus [18,19]. Beide Schemata erlaubten anhand der Sequenzierung von 7 festgelegten Genen die Bestimmung von „sequence types“ (STs) einzelner *A. baumannii* Isolate, die acht Cluster bildeten, welche sich mit den zuvor durch repPCR definierten ICs 1-8 deckten [20].

Als weiterer Prädiktor für die Zugehörigkeit zu den ICs kann die Variante der intrinsischen OXA-51-like verwendet werden, so tragen zum Beispiel *A. baumannii* des IC2 die Variante OXA-66 [21].

Einen deutlichen Fortschritt in Auflösung und Praktikierbarkeit in der Untersuchung der molekularen Epidemiologie von Bakterien brachte WGS. Diese Technik ermöglicht bei der Untersuchung von molekularer Epidemiologie und Ausbruchsgeschehen von *A. baumannii* eine deutlich höhere Auflösung als MLST [22,23]. Hierzu wurde 2017 ein core genome multilocus sequence typing (cgMLST) Schema für *A. baumannii* entwickelt. Es wurde ein core genome (Kerngenom) von 2390 Genen definiert, anhand deren Übereinstimmung beziehungsweise Unterschied *A. baumannii* sicher identifiziert und weit darüber hinaus Verwandtschaftsverhältnisse einzelner Isolate dargestellt werden können. Die größten Unterschiede zeigten sich hier zwischen den 8 ICs [25]. Eine noch höhere Auflösung bietet die „single nucleotide polymorphism“ (SNP) Typisierung, jedoch sind die Vorteile von cgMLST eine stabilere Nomenklatur und der Austausch zwischen Laboratorien ist deutlich einfacher [24, 25].

2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war das Abbilden der weltweiten molekularen Epidemiologie in einer Sammlung von über 300 Carbapenem-resistenten *A. baumannii*, die in 147 weltweit verteilten Krankenhäusern zwischen 2012 und 2016 isoliert wurden. Um auch hierbei eine möglichst

genaue Annäherung an die anteilige Zugehörigkeit von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* zu den ICs zu erreichen, entschieden wir uns für eine an der Bevölkerung der einbezogenen Länder gewichtete Verteilung der Isolate innerhalb der untersuchten Sammlung.

Grundlegend wurde WGS angewendet, um STs nach Oxford und Pasteur, cgMLST, die *bla*_{OXA-51-like} Variante, Carbapenemasegene, Capsule Locus K sowie Outer Core Locus aus den mehr als 300 Isolaten zu bestimmen.

Von besonderem Interesse war hierbei die Vorbereitung der ICs weltweit, auch im Hinblick auf einen Vergleich zu den Ergebnissen innerhalb einer zuvor beschrieben globalen Sammlung Carbapenem-resistenter *A. baumannii*, veröffentlicht 2010 mit erstmaliger Benennung der ICs [17].

Die konkreten Fragestellungen hierbei waren: Herrschen weiterhin acht ICs vor oder sind einzelne verschwunden bzw. neue hinzugekommen? Wie hoch ist der Anteil der einzelnen ICs untereinander, hat sich die Verteilung seit ihrer Beschreibung verändert? Hat sich die Verteilung der wichtigsten Carbapenemase-Gene verändert? Gibt es regionale Unterschiede sowohl bei der Verteilung der ICs sowie auch bei den Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen?

3. Publikation

A global view on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Carina Müller,^{1,2} Sandra Reuter,³ Julia Wille,^{1,2} Kyriaki Xanthopoulou,^{1,2} Danuta Stefanik,¹ Hajo Grundmann,³ Paul G. Higgins,^{1,2} Harald Seifert^{1,2}

AUTHOR AFFILIATIONS See affiliation list on p. 13.

ABSTRACT To give an update on the molecular epidemiology and global distribution of carbapenemase encoding genes, we subjected 313 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from 114 study centers in 47 countries in five world regions, Africa, Asia, Europe, Latin America, and North America, to whole genome sequencing. Numbers of isolates investigated were proportional to the population size of the contributing countries. Molecular epidemiology was investigated using seven-loci and core genome multilocus sequence typing, whole-genome single nucleotide polymorphism phylogenies, and the intrinsic *bla*_{OXA-51-like} variant. Carbapenemase encoding genes were identified by multiplex PCR and ResFinder. Among the total of 313 isolates, 289 (92.3%) were assigned to *A. baumannii* international clones (IC) IC1–IC8. IC2 predominated with 196 isolates (62.6%) and was spread worldwide, followed by IC5 with 44 isolates (14.1%) mainly confined to Latin America. Six isolates (1.9%) originating from Belgium, Egypt, Italy, and Pakistan represent the novel IC9. Acquired OXA-type carbapenemase genes were found in 300 (96%) isolates with *bla*_{OXA-23-like} and *bla*_{OXA-40-like} predominating, which constitutes a significant increase compared to our findings from 2010. Metallo-beta-lactamases were rare with seven isolates (2.2%). The distribution of ICs and carbapenemase determinants can vary widely among different geographical regions.

IMPORTANCE Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* are of increasing public health importance, as they are resistant to last-line antibiotics. International clones with well-characterized resistance genes dominate globally; however, locally, other lineages with different properties may be of importance to consider. This study investigated isolates from a broad geographic origin from 114 hospitals in 47 countries and from five world regions ensuring the greatest possible diversity in an organism known for its propensity for clonal epidemic spread and reflecting the current global epidemiology of carbapenem-resistant *A. baumannii*. In Latin America, a lineage different from other geographic regions circulates, with a different resistance gene profile. This knowledge is important to adjust local infection prevention measures. In a global world with migration and increasing use of antimicrobials, multidrug-resistant bacteria will continue to adapt and challenge our healthcare systems worldwide.

KEYWORDS *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistance, molecular epidemiology, genome analysis, carbapenemase, international clone

Acinetobacter baumannii is an important nosocomial pathogen causing severe infections such as ventilator-associated pneumonia, bloodstream infection, urinary tract infection, meningitis, and wound infection, particularly in critically ill patients (1, 2). The pathogen has become a healthcare challenge worldwide due to its antimicrobial resistance and propensity for clonal spread (3). Furthermore, resistance to desiccation enables the organism to survive on inanimate surfaces for extended periods of time, which contributes to its transmission within the hospital setting, resulting in outbreaks and endemic persistence (1). Its intrinsic and acquired antimicrobial resistance is a

Editor Carmen Buchrieser, Institut Pasteur, Paris, France

Address correspondence to Harald Seifert, harald.seifert@uni-koeln.de.

Carina Müller and Sandra Reuter contributed equally to this article. Author order was determined alphabetically.

H.S. has received grants or research support from the BMBF, the German Center for Infection Research (DZIF), and Accelerate Diagnostics and has been a consultant for Debiopharm, Eumedita, Gilead, MSD, and Shionogi. All others have no conflicts of interest to declare.

See the funding table on p. 13.

Received 24 August 2023

Accepted 12 September 2023

Published 26 October 2023

Copyright © 2023 Müller et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

severe threat to the successful treatment of *A. baumannii* infections (4). In particular, the increasing carbapenem resistance that has evolved during the last decades deprives us of these front-line antimicrobial agents to treat *A. baumannii* infections (3).

Carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) is considered as priority 1 (“critical”) in the WHO priority pathogens list for research, discovery, and development of new antibiotics (5) and has recently been upgraded to an urgent public health threat by the CDC (<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>). In 2017, CRAB was found causing infection in an estimated 8,500 hospitalized patients in the USA, leading to 700 deaths.

Resistance to carbapenems is mainly mediated through acquired OXA-type carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamases [oxacillinases (OXAs)], encoded by *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-40-like}, *bla*_{OXA-58-like}, *bla*_{OXA-143-like}, and *bla*_{OXA-235-like} (6–8). Some variants of the intrinsic OXA-51-like carbapenemase confer carbapenem resistance when overexpressed via IS*Abal* (9, 10). Less frequently, carbapenem resistance in *A. baumannii* is mediated through class B metallo- β -lactamases (MBLs) such as IMP, NDM, SIM, and VIM (1, 11) and only rarely by class A KPC and GES β -lactamases (12, 13).

Since *A. baumannii* outbreaks emerged during the last decades, often in association with antimicrobial resistance, the epidemiological relationship within the *A. baumannii* population was the subject of investigations using different molecular typing methods (14). Previously, three clones of closely related *A. baumannii* isolates were mainly responsible for outbreaks in Europe between the 1980s and early 2000s, and these were termed European clones EU I, II, and III (15, 16). More recently, it became clear that the vast majority of CRAB worldwide could be assigned to just a few widespread *A. baumannii* clonal lineages. Using repPCR, a global collection of more than 400 CRAB isolates clustered into eight clonal lineages initially termed worldwide (WW) clones and later adopted the term international clones (IC) 1–8, with IC1–3 corresponding to EU I–EU III (14, 17).

Two 7-loci multilocus sequence typing (MLST) schemes for *A. baumannii*, referred to as “Oxford” (Ox) and “Pasteur” (Pas) scheme, proved to be valuable tools to analyze the population structure of *A. baumannii* on a global scale (18, 19). Sequence types (STs) determined by MLST clustered into clonal complexes (CCs) corresponding to the ICs previously determined by repPCR (20). Also, the variant of the intrinsic OXA-51-like carbapenemase has been suggested as a suitable marker for the assignment of *A. baumannii* isolates to the international clonal lineages (21).

Since the advent of relatively cheap whole genome sequencing (WGS), this technique has been adopted to investigate the molecular epidemiology of *A. baumannii* and to investigate outbreaks and was shown to give a higher resolution than MLST (22, 23). Although the use of single nucleotide polymorphism (SNP) typing gives the highest resolution, core genome multilocus sequence typing (cgMLST) provides a more stable nomenclature and results that are easier to share with others (24, 25).

The aim of this investigation was to elucidate the current worldwide molecular epidemiology from a contemporary collection of 313 phenotypically confirmed CRAB isolates and the distribution of carbapenemases using a population-based approach. WGS was applied to extract STs^{Ox} and STs^{Pas}, cgMLST, *bla*_{OXA-51-like} variants, carbapenemase encoding genes, and capsule locus K as well as outer core locus (OCL) from a global cohort of CRAB isolates. Intra- and interregional clustering was investigated by resolving phylogenetic relationships for the most important international clones.

RESULTS

Species confirmation and antimicrobial susceptibility testing

Among the initial cohort of 326 isolates, 313 isolates from 114 study centers in 47 countries were positive for intrinsic *bla*_{OXA-51-like} and confirmed to be *A. baumannii* and resistant to meropenem and imipenem (Tables S1, S2, and S3). The remaining 13 isolates could either not be confirmed as *A. baumannii* ($n = 2$) or tested susceptible or

intermediate to imipenem and/or meropenem with E-test ($n = 11$) and were, therefore, excluded.

Molecular epidemiology

Based on the CCs derived from seven-loci MLST analysis in the “Oxford” and “Pasteur” schemes and the variants of the intrinsic *bla*_{OXA-51}-like carbapenemases, 289 (92.3%) among the total of 313 isolates could be assigned to the established eight ICs, IC1–IC8 (Table 1). We then reconstructed a species-wide phylogeny of all sequenced isolates (Fig. 1A). The geographical distribution of ICs is illustrated in Fig. 1B and presented in Table S1. All metadata of the isolates of the current study are depicted in Table S1.

Distinct lineages corresponding to the previously characterized IC1–IC8 are visible, and we identified two additional lineages, which we termed IC9 (red, 1 o’clock) and USA-clone-1 (pink, 12 o’clock; described further down). Clustering by region or country was investigated for the most relevant ICs IC1, IC2, IC5, IC7, and IC9. There was no temporal clustering evident by year of isolation.

IC2 constituted the largest and most widely spread clonal lineage with 196 isolates (62.6%) distributed over all participating regions (Fig. 1A and B; Table 1). Most of the IC2 isolates were part of a successful clonal expansion that shows limited diversity. Two isolates with the Pasteur ST636 clustered between IC1 and IC2 suggesting it is a hybrid of ST1 and ST2. This ST is comprised of three ST1 alleles and four ST2 alleles, and analysis together with IC2 isolates showed evidence of large segments of allelic exchange supporting the hybrid genotype (Fig. 2, most basal isolates).

IC5 was the second most frequent IC with 44 isolates (14.1%) and was predominant in Latin America, accounting for 41 of 76 isolates (54%) recovered from this region (Table 1; Fig. S1). IC1 was as widespread over all participating regions as IC2, but with a much lower prevalence, accounting for only 22 isolates (7.0%) (Fig. S2).

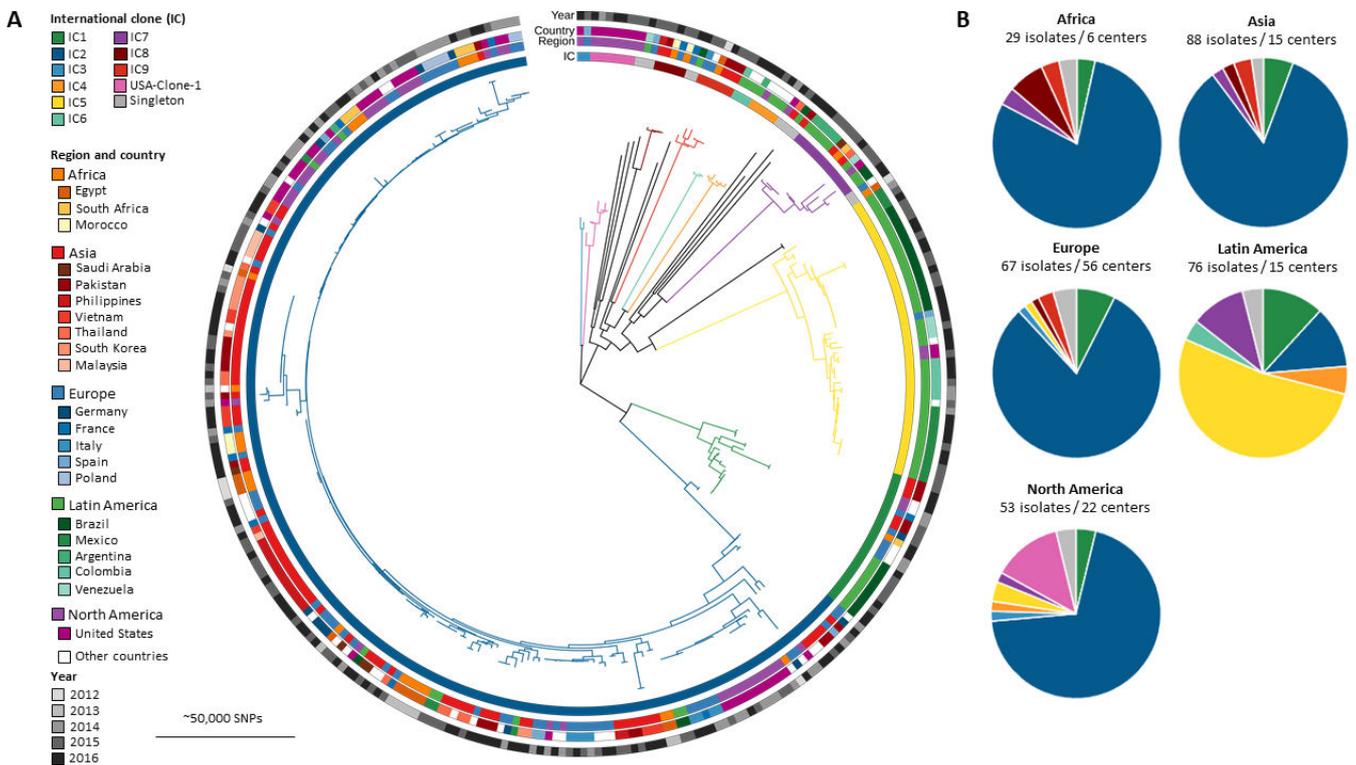


FIG 1 (A) Global phylogeny of *A. baumannii* with distribution of isolates and international clones. Midpoint-rooted phylogeny of collected isolates. Global clones are highlighted by colored branches as well as the innermost circular ring. Regions are colored, as are countries with more than five isolates within these regions. Graded gray color scheme for year of sample collection. (B) Geographical distribution of ICs of the 313 carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates, number of isolates, and contributing centers.

TABLE 1 Geographical distribution of *A. baumannii* international clonal lineages^a

Region (no. of isolates)	IC1	IC2	IC3	IC4	IC5	IC6	IC7	IC8	IC9	No IC
Africa (29)	1 (3.4%)	23 (79.3%)					1 (3.4%)	2 (6.9%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)
Asia (88)	5 (5.7%)	74 (84.0%)					2 (2.3%)	2 (2.3%)	3 (3.4%)	2 (2.3%)
Europe (67)	5 (7.5%)	54 (80.6%)	1 (1.5%)		1 (1.5%)			1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)
Latin America (76)	9 (11.8%)	8 (10.5%)		4 (5.3%)	41 (54.0%)	3 (4.0%)	8 (10.5%)			3 (4.0%)
North America (53)	2 (3.8%)	37 (69.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)		1 (1.9%)			9 (17.0%)
Total (313)	22 (7.0%)	196 (62.6%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	44 (14.1%)	3 (1.0%)	12 (3.8%)	5 (1.6%)	6 (1.9%)	18 (5.8%)

^aIC, international clone; No IC, isolates not assigned to any known IC.

Among the 24 remaining isolates that could not be assigned to any established IC, there were six isolates from Egypt (1), Pakistan (3), Belgium (1), and Italy (1) that shared the same sequence type ST85^{pas} (Table S3). Therefore, we propose calling this internationally spread clone "IC9."

Among the 18 remaining isolates not assigned to any international clone, a further seven isolates from the USA sharing ST406^{pas} formed a group of closer related isolates. These isolates originated from four different centers spread among four US states, i.e., Illinois, Indiana, Nebraska, and Wisconsin; therefore, we propose calling this cluster USA-clone-1 (Fig. 1).

When we look at the expanded data set downloaded from Pathogenwatch (<https://pathogen.watch/>; Table S5), we can see that two countries are contributing a disproportionate amount of genome sequences to the public databases, USA and China (5,026 and 1,017 sequences, respectively). Of note, half of the isolates from China are from one particular study from 2019. Unfortunately, comparatively few sequences (176 sequences) are available from India, and nearly all of them are from a single study. While the database contains old sequences starting from 1930 onwards, 77% of the sequences

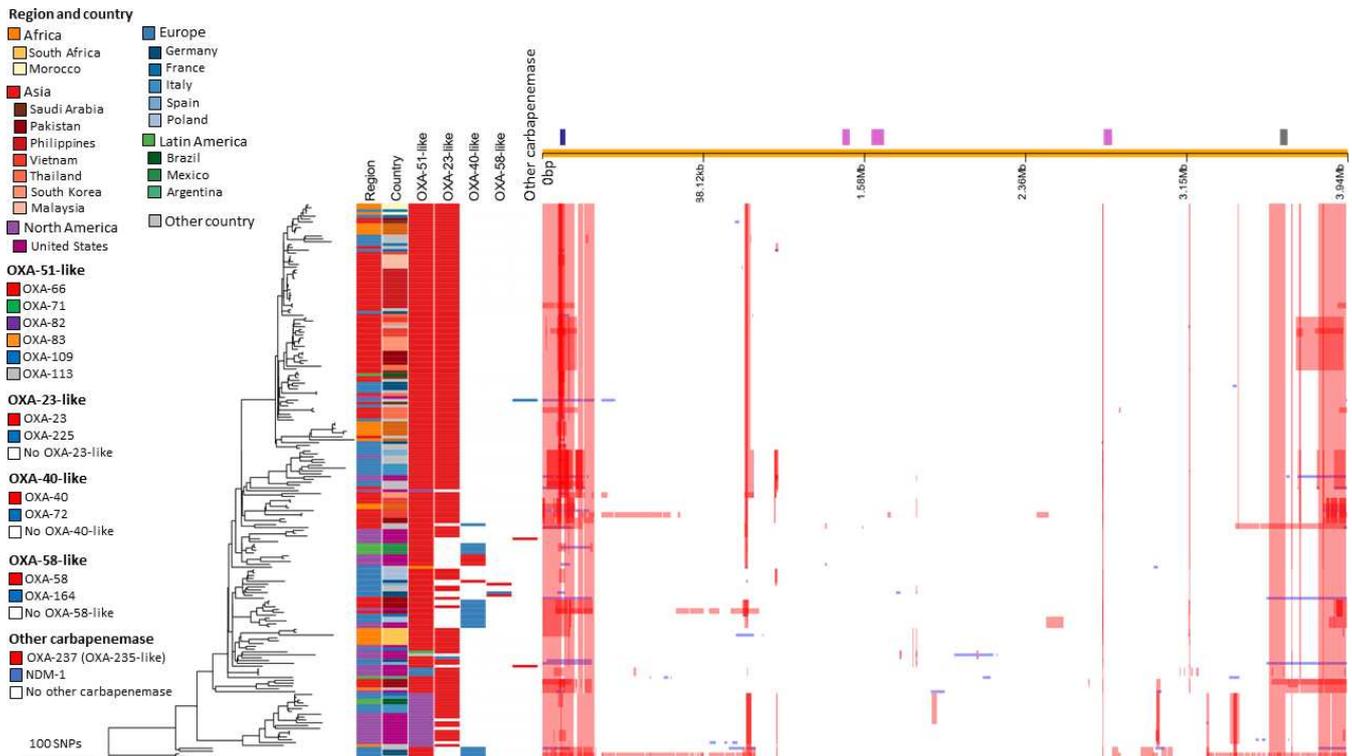


FIG 2 Phylogeny of IC2 with associated carbapenemases and regions of recombination. Colored strips next to the phylogeny show region and country of isolation and presence of various carbapenemases (intrinsic and acquired). Recombination blocks (red) along the chromosome coordinates (top) are highlighted. The capsule K locus (blue) is under recombination, as is the pilus/fimbrial operon (gray), whereas phage loci (pink) are not. Two isolates of ST636 at the base of the tree show larger regions of recombination, corresponding to the fact that this ST shares alleles both with ST1 (three alleles) and ST2 (four alleles).

(6,696 of 8,660) were collected between 2012 and 2022. The dominant international clone is again IC2, making up 65% of the data set (85% among sequences from China), and 15% of sequences cannot be assigned to a described lineage. In about one-fifth of the genome sequences (22%), we did not detect any acquired carbapenemase-encoding genes, indicating that the majority of sequencing is currently directed toward multidrug-resistant isolates.

Overall distribution of carbapenemase genes

Investigation with multiplex PCR and ResFinder identified acquired carbapenemase genes in 300 (96%) of the isolates. Fig. 3; Table S4 show the geographical distribution of acquired OXAs and MBLs. The most frequently encountered carbapenemase-encoding genes were *bla*_{OXA-23-like} and *bla*_{OXA-40-like}, present in 234 (74.8%) and 56 isolates (17.9%), respectively. Both in Latin and North America, the number of *bla*_{OXA-40-like}-positive isolates was considerably higher than in the remaining regions with nearly 32% of all American isolates. This is particularly visible in Latin America, where 46% of all IC5 isolates carried *bla*_{OXA-40}. Other carbapenemases such as MBLs were rarely found (*n* = 7, 2.2%). Six isolates (1.9%) harbored *bla*_{NDM-1}, four from Europe (Belgium, Italy, and the Netherlands) and two from South Africa, whereas one isolate from the Philippines was positive for *bla*_{IMP-26}.

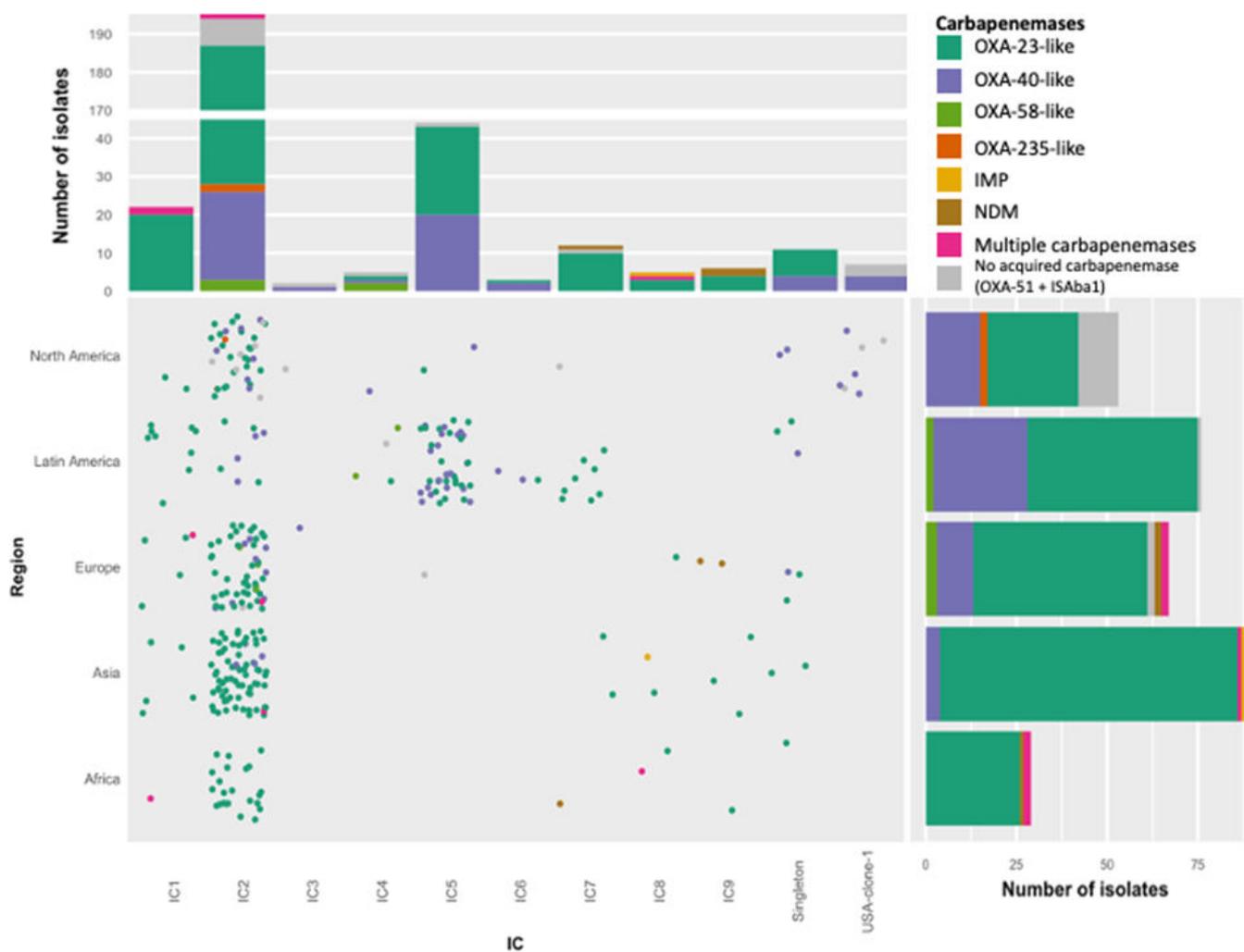


FIG 3 Distribution of carbapenemases across international clones and regions. Top boxplot shows the number of isolates per IC and carbapenemase; note the broken y-axis for non-distortion by overrepresentation of IC2. Jitterplot: visual representation of isolates per IC and region. Tilted boxplot shows the number of isolates per region and carbapenemase. The color scheme is the same across all plots and given in the top right corner.

Thirteen isolates (4.2%) that did not possess an acquired carbapenemase gene were positive for *ISAbal* upstream of *bla*_{OXA-51-like}, 10 isolates from the USA (*bla*_{OXA-82}, 5; *bla*_{OXA-172}, 3; *bla*_{OXA-113}, 2), one isolate from Chile (*bla*_{OXA-219}), one from the Czech Republic (*bla*_{OXA-83}), and one from Spain (*bla*_{OXA-65}). Tables S3 and S4 show the specific variants of all carbapenemase genes found. Thirty-two isolates with an acquired carbapenemase-encoding gene were also positive for *ISAbal* upstream of *bla*_{OXA-51-like}. Two novel *bla*_{OXA-51-like} variants were found and submitted to the NCBI Bacterial Antimicrobial Resistance Reference Gene Database, i.e., *bla*_{OXA-828} (MK913672.1) and *bla*_{OXA-829} (MK913673.1).

Capsule loci

As contributors to virulence and phage susceptibility, we searched for capsule polysaccharide K locus (KL) and outer core OC locus (OCL) types (Table S1). The OCL1 capsule was predominant in IC2 (87% of isolates), but 27 different KL variants were present, with KL2 and KL3 accounting for 20% of the isolates each. In IC1, OCL1 was also predominant (59%), and eight different KL variants were present; interestingly, KL1 was restricted to isolates from Brazil. OCL10 was predominant in IC5 (93%) and IC7 (58%), and OCL6 was predominant in IC9 (83%). The KL variants for IC5 were KL49 and KL9 (23% and 37%, respectively), and in IC7, KL14 and KL81 predominated (41% and 33%, respectively). Overall, we found 37 KL types, with KL2, KL3, and KL9 representing about one third of the types (13%, 13%, and 12%, respectively). In contrast, there were only 10 different O capsule types; however, these were dominated by OCL1 and OCL10 due to their presence in the predominant international clones IC1, IC2, IC5, and IC7.

Detailed characterization of relevant international clones

We then set to characterize the top five international clones using data from this study as well as additional published genomes for IC5, IC7, and IC9. For a detailed characterization of IC1 and IC2, we mapped the reads to references of the specific lineage and excluded potential recombinogenic regions from the phylogenetic analysis. For IC5 and IC7, we included additional assemblies from Pathogenwatch (Tables S6 and S7) and based the phylogeny on the core genes identified. For IC9, we followed the same approach as for IC1 and IC2 and included additional genome sequences from other studies as identified through Pathogenwatch (Table S8). We then overlaid this with information on the carbapenemase variants, recombination hotspots (for IC1 and IC2), and information on KL and O loci (see above).

Fig. 2 shows the recombination-free phylogeny for the 196 IC2 isolates from this study. IC2 appeared as a quite heterogeneous group of isolates with numerous smaller, country- or region-specific clusters within. There were two clades from Asia, one predominantly from the Philippines and Malaysia and the other from Pakistan, South Korea, and Vietnam. There were also smaller clades with isolates predominantly from Europe and the USA. Most isolates (81%) carried *bla*_{OXA-23} in addition to the OXA-51-like *bla*_{OXA-66} variant (87%) (Fig. 2). One particular basal clade found in Brazil, France, Italy, Tunisia, and the USA contains the *bla*_{OXA-66} variant *bla*_{OXA-82} (L167V substitution) which was associated with *ISAbal*. The recombination hotspots are centered on 250 kb either side of the origin of replication. Regions under recombination are the capsule locus as well as the pilus/fimbrial operon and metabolic pathways. After removing SNPs constituting recombination, the maximum SNP distance including the two ST636 isolates was 331 SNPs difference between isolates.

Similar recombination hotspots corresponding to known phage regions, the capsule locus, as well as an arsenic resistance operon within the multiple-antibiotic resistance region were also found in IC1 (Fig. S2). Within IC1 isolates, there was one particular sublineage with closely related isolates that appears to be expanding in Brazil (Fig. S2).

For analysis of IC5, we included sequences from 44 isolates from this study and 145 sequences from published genomes. The most basal sequence type is ST730, and ST79 is the main ST within this IC (Fig. 4). From this, ST156, ST422, and ST2248 emerged

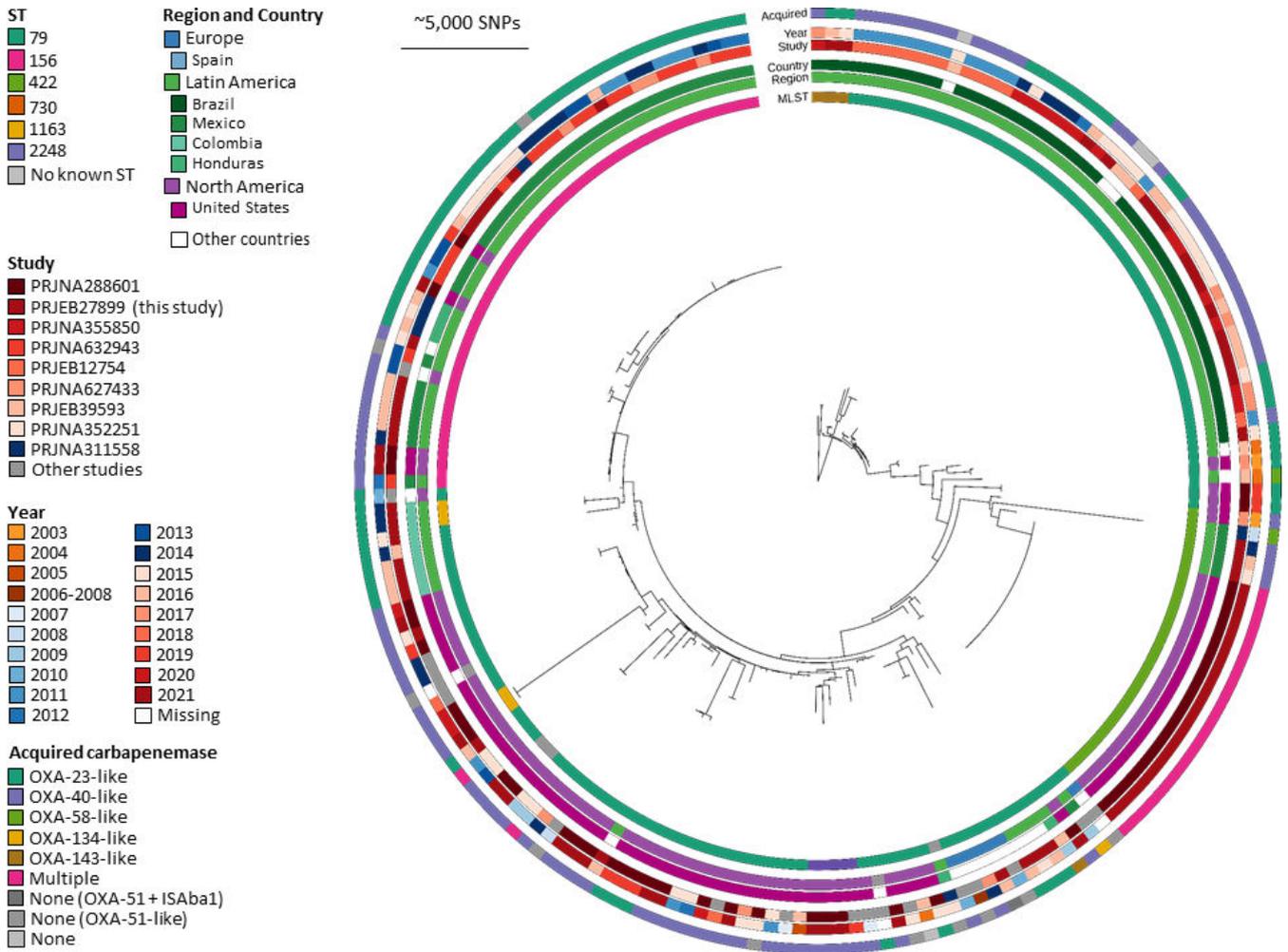


FIG 4 View of IC5. Whole genome maximum likelihood phylogeny of Latin American IC5 based on 44 isolates from this study and 145 genomes from public databases. The innermost circle shows ST, followed by region and country, then study and year to show whether isolates may be part of particular outbreak investigations, and lastly acquired carbapenemases. Several distinct clades with geographic restrictions are visible. A predominance of Latin American isolates is evident, with single exportation events, although a large proportion of isolates are also linked to North America.

as coherent clades, ST1163 emerged twice, and there are several unassigned STs. As was already apparent in the worldwide distribution of international clones (Fig. 1; Table 1), IC5 is a prominent Latin American clone; however, based on the expanded data set from published genomes, a considerable number of sequences were from North America. The most basal clade (Fig. 4, 1–3 o'clock) contains isolates from Brazil, with small export events to Bolivia. A second Latin American clade contains isolates from Mexico, Colombia, and Honduras, with reverse export events into the USA and Canada (9–12 o'clock), which is associated with ST156. A loose clade contains isolates from Latin America and Europe, although they are separate and not intermingling (5 o'clock). One clade—presumably an outbreak, as all samples are from one study and the same year and highly clonal—contains isolates exclusively from the USA and can be identified as ST422 (4 o'clock). A second North American clade shows more diversity, with export events into Latin America (6–8 o'clock). The dominant acquired carbapenemases are either OXA-23-like or OXA-40-like, with a tendency for Latin American isolates toward *bla*_{OXA-23}, with particular focus of the *bla*_{OXA-23} variant *bla*_{OXA-239} in Mexico, and North American isolates toward *bla*_{OXA-40} (Table S6). Latin American isolates with OXA-40-like genes are also different variants, particularly *bla*_{OXA-72} and *bla*_{OXA-253}. The exceptions in these are the export (import) events that are presumably travel associated. The particular

US outbreak clade ST422 contains multiple carbapenemases, i.e., a combination of *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-72}, and *bla*_{NDM-1}. Comparison of a subset of isolates between WGS and cgMLST showed coherent clustering (Fig. S1).

We also analyzed 139 IC7 sequences (12 sequences from this study and 127 sequences from published genomes; Fig. S3). The most basal ST is ST113, and the main ST is ST25. One particular outbreak (9 o'clock) is characterized by a change of ST25 to ST619. There appears to be several geographically restricted clades. One clade predominantly contains isolates from the USA and Libya (3–6 o'clock), whereas another clade contains mostly Asian isolates from India, China, and Thailand (9–12 o'clock). Latin American isolates are more loosely clustered (between 7 and 8 o'clock). All except two isolates carry *bla*_{OXA-64} as the intrinsic *bla*_{OXA-51} variant, while the predominant acquired carbapenemase is *bla*_{OXA-23}. A particular clade within ST113 carries the *bla*_{OXA-40}-like variant *bla*_{OXA-253}, whereas other acquired OXA and NDM carbapenemases are not restricted to particular clades.

Since only six isolates of the novel IC9 were identified in this study (Fig. S4), twenty-five additional genomes from previous studies were included, confirming the international character of this clone (Fig. 5). The intrinsic *bla*_{OXA-51}-like variant in IC9 is *bla*_{OXA-94}. Acquired oxacillinases (OXA-23) were found in 9/31 isolates, while MBLs NDM-1 and NDM-6 were found in 11 isolates, thus presenting a certain enrichment compared to other ICs, where there were only sporadic occurrences of MBLs.

DISCUSSION

It is now over 10 years since the first study investigating a global collection of CRAB isolates (collected between 2004 and 2008) identified eight international clonal lineages IC1–IC8 (initially termed WW1–8) and provided a comprehensive insight into the dissemination of carbapenem resistance determinants within the CRAB population

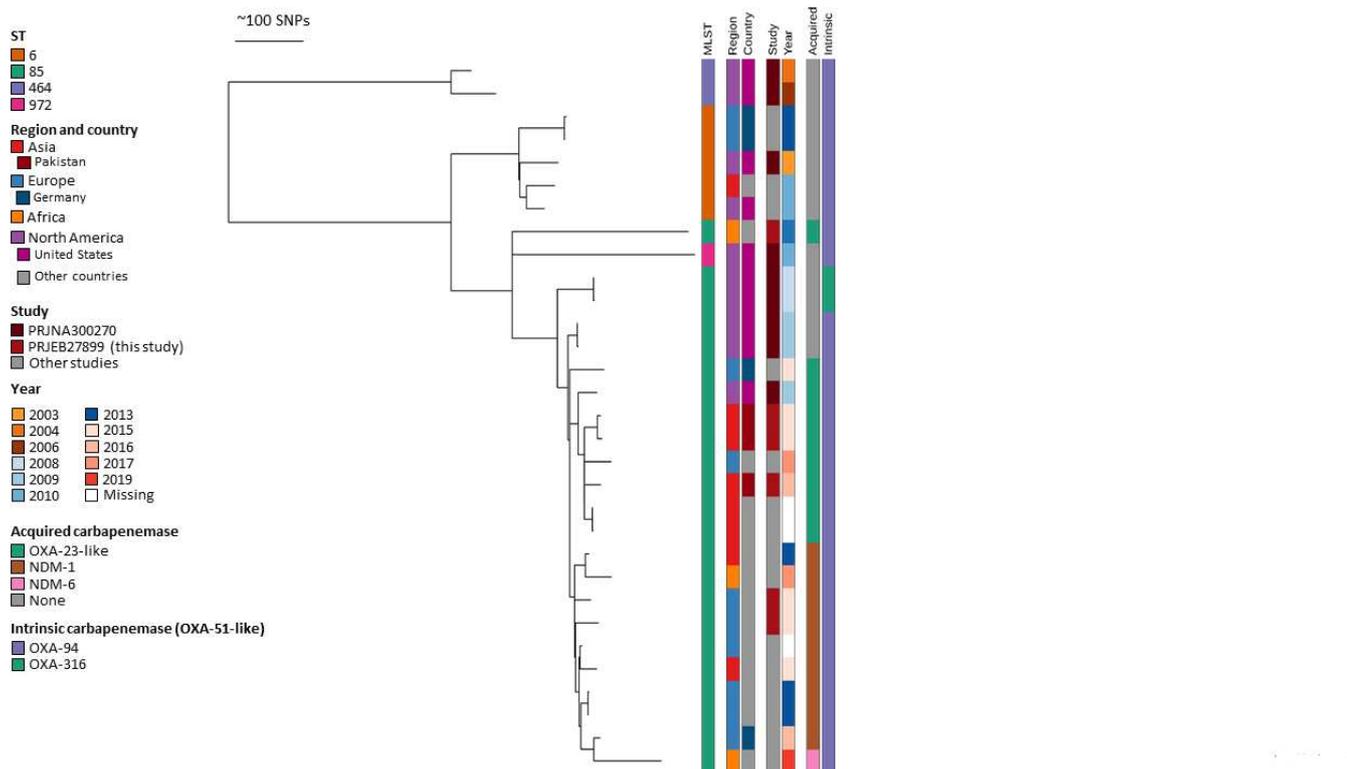


FIG 5 View of IC9. Whole genome maximum likelihood phylogenetic representation after recombination removal of the novel international clone 9 (IC9), based on six isolates from this study and 25 additional genomes from publicly available databases. The global scale of the isolates is visible; carbapenemases like OXA-23 and NDM-1 are widespread.

(17). Since then, the assignment to ICs has become an established criterion to classify *A. baumannii* isolates in an epidemiological context (14), and numerous studies have investigated the spread of ICs and resistance determinants in nosocomial CRAB isolates primarily at a local or national level (26–28).

With this study, we provide an update on the molecular epidemiology and distribution of carbapenemase genes within the worldwide CRAB population based on WGS of 313 CRAB isolates collected between 2012 and 2016 from 47 countries, spread over five geographical regions (Africa, Asia, Europe, Latin America, and North America). The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) isolates served as a valuable source for our study as they represent a worldwide collection of clinical bacterial isolates following a consistent protocol for sample inclusion and susceptibility testing (29). To obtain a comprehensive selection of CRAB isolates representing the participating countries in a well-balanced relation, the number of isolates included from each country corresponded to the population size of the participating countries. In this way, densely populated Asian countries, e.g., Thailand, were not underrepresented because of their limited number of study centers participating in the T.E.S.T. study and their lower number of collected isolates, and countries from Western Europe or the USA with many participating centers were not overrepresented. Given the well-known clonal population structure of *A. baumannii* and their tendency for hospital outbreaks and endemic persistence, every effort was made to enhance isolate heterogeneity and to exclude copy strains. To this end, the number of isolates included from a given study center was limited as much as possible and distributed over the entire study period. cgMLST analysis confirmed the heterogeneity of our study population with 296 isolates (94.6%) differing in at least one allele by cgMLST (data not shown). In this respect, cgMLST provided a simple measurement to assess the diversity of the collection. Whole genome SNP analysis, a more sophisticated approach, offered a higher resolution but is also more challenging with respect to data analysis. Both methods are comparable (Fig. S1 and 4), and their application may depend on the research question as well as the resolution required to answer that question.

About 94% of all isolates in our cohort were assigned to international clonal lineages, while less than 6% of isolates did not cluster with them, again emphasizing the clonal composition of the global CRAB population. In our study population, IC2 was by far the most frequent clonal lineage accounting for more than 62% overall, ranging from 10% in Latin America to 70% in North America and about 80% in Africa, Asia, and Europe. This is consistent with the findings from other studies on the epidemiology of CRAB (17, 30–33) and a substantial increase compared to our previous study, where IC2 represented only 49% of 492 investigated CRAB isolates (17).

In Latin America, in contrast, IC5 was the predominant clonal lineage accounting for 54% of CRAB isolates, while the clonal lineages IC1, IC2, and IC7 contributed approximately equally to the residual number of isolates (Fig. 1; Table 1). This confirms data from different Latin American countries indicating the predominance of *A. baumannii* clonal lineages IC4, IC5, and IC7 (often referred to as CC15^{Pas}, CC79^{Pas}, and CC25^{Pas}, respectively) (32). For example, a high prevalence of IC4 was reported from Chile (33); in Brazil, IC5 was reported as the predominant clonal lineage, and the presence of IC7 is well documented in Bolivia (34, 35). It is obvious that the clonal distribution of CRAB in Latin America is different and deserves further research. From our expanded investigations into IC5 including sequences from published studies, we can see that this lineage has a distinct emergence of clades with particular geographic dominance. One clade is predominant in Brazil, characterized by ST79 with either *bla*_{OXA-23} or *bla*_{OXA-72}, whereas the other Latin American clade is prevalent in Mexico, as described before (36), and has ST156 and the carbapenem resistance determinant *bla*_{OXA-239} (*bla*_{OXA-23-like}). This clade seems to have emerged most recently (36) and also presents the most recent expansion within this extensive IC5 collection. The particular *bla*_{OXA-239} seems to be restricted to this geographic region and IC (36) and has not been found in other ICs in the larger

Pathogenwatch database. The North American clade, on the other hand, is characterized by ST79 and *bla*_{OXA-40}.

In our isolate collection, six isolates from Africa, Europe, and Asia harbored *bla*_{OXA-94} as their intrinsic *bla*_{OXA-51-like} variant and clustered with ST85^{Pas} (CC464^{Pas}). These results indicate that there is a novel international clonal lineage “IC9” spread across three world regions, that in some cases was associated with the MBL *bla*_{NDM-1} (Fig. S4). In 2014, *A. baumannii* isolates carrying *bla*_{OXA-94} and NDM-1, also belonging to ST85^{Pas}, recovered from Syrian civil war victims, were first reported from Lebanon (37). Isolates harboring *bla*_{OXA-94} and NDM-1 were also reported from Spain, Saudi Arabia, and Tunisia as well as from other countries in our expanded analysis (Fig. 5), illustrating the challenge to contain the spread of novel multidrug-resistant CRAB clones in an era of globalization and mass migration (38–40).

Phylogenetic analysis of our collection of CRAB isolates showed that within single ICs, clusters of related isolates were mainly limited to one country, for instance, the clade of Brazilian IC5 (Fig. 4), probably representing local clones endemic to single institutions or with limited regional spread. However, in some cases, also, interregional clusters were found, which may be the result of patient transfer or tourism in our globalized world.

In our study cohort, resistance to carbapenems was mediated by acquired carbapenemase genes in 96% of isolates, and in the remaining 4% of isolates, carbapenem resistance was attributable to *ISAbal1* upstream of *bla*_{OXA-51-like} leading to overexpression of the intrinsic carbapenemase. Ten years ago, only 62.8% of CRAB worldwide possessed an acquired carbapenemase, while carbapenem resistance was mediated through *ISAbal1* upstream of *bla*_{OXA-51-like} in 37.2% of cases (17). Also, the distribution of carbapenemase variants among the acquired carbapenemases has changed over time. In our current collection of CRAB isolates, the percentages of *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-40-like}, and *bla*_{OXA-58-like} among all acquired carbapenemases were 78%, 18%, and 2%, respectively, whereas one decade ago, these percentages were 54%, 13%, and 36%, respectively (17). The shift from *bla*_{OXA-58-like} to *bla*_{OXA-23-like} has also been described in previous studies especially in Mediterranean countries and in China (41–43). The predominance of *bla*_{OXA-23-like} producing CRAB mainly representing IC2 has been reported worldwide (17, 26, 31).

Worldwide, reports of MBL-positive CRAB have increased during the last decade with *bla*_{NDM} reported from Africa, America, Asia, and Europe (11, 32, 44–46). Conversely, MBLs in our global collection were still rare at 2.2%, with *bla*_{NDM} observed in Africa and Europe only, while one isolate from the Philippines harbored *bla*_{IMP}. For comparison, data from the global Pathogenwatch database indicate a slightly higher prevalence of MBLs (409/8,660 genomes, 4.7%); however, the sampling frame of the external studies is unknown, and sampling bias by inclusion of sequences from outbreak or endemic isolates is very likely. There appears to be an enrichment of MBLs in the novel IC9 compared to other ICs; however, with the small numbers currently included, this needs to be further explored. This obvious discrepancy of reporting on MBL-positive CRAB possibly reflects a publication bias overestimating the burden of MBLs in *A. baumannii*.

Our analysis of capsule KL and outer core OCL types supports previous studies that there is high diversity in the major immunogenic polysaccharide KL types with less diversity in OCL types (47). The poor correlation between KL, OCL, and IC is evident in this collection as well; however, we can contribute some advance to the global view and to the less well-described ICs and their KL and OCL diversity.

Our study has several limitations. All isolates investigated were obtained from the isolate collection of the international T.E.S.T. study, which, to our knowledge, represents the largest collection of contemporary *A. baumannii* isolates worldwide. Its original purpose was monitoring the *in vitro* activities of tigecycline and a panel of marketed and novel antimicrobials against clinically important Gram-positive and Gram-negative bacterial isolates (29). The T.E.S.T. study was not designed to reflect the true prevalence of CRAB or other bacterial species in the respective study centers, and the number of study centers among countries contributing to the T.E.S.T. study has varied substantially over

the study period as has the number of isolates contributed by some centers. To control for this, the composition of the strain collection used for this study was primarily based on the population size of the participating countries. Also, the countries contributing study centers to the T.E.S.T. study represent only 25% of the global population, and many large and densely inhabited countries including China, India, Russia, and Turkey and the majority of African countries were not part of this study. To control for this, we added additional genomes from published studies retrieved from Pathogenwatch including genomes from China and India and used these data, in particular, for an expanded analysis of IC5, IC7, and IC9. A major limitation of this data set, however, is the largely unknown study designs, whether this be selection bias toward sampling of highly resistant isolates, isolates with particular resistance genes, outbreak investigations, environmental samples, or else.

In summary, our data suggest that the global CRAB population currently comprises at least nine clonal lineages that have disseminated worldwide, with IC9 identified as a novel clonal lineage. Isolates representing IC2 and harboring *bla*_{OXA-23} are by far predominant in most parts of the world, but the distribution of ICs and carbapenem resistance determinants can vary widely among different geographical regions with Latin America standing out. In particular, globalization, migration, and the use of antimicrobials will shape the CRAB population in the future and continue to challenge our healthcare systems worldwide.

MATERIALS AND METHODS

Bacterial isolates and antimicrobial susceptibility testing

The global T.E.S.T. is a worldwide surveillance study collecting Gram-positive and Gram-negative clinical bacterial isolates. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of a panel of marketed antimicrobials were determined at the participating laboratories by broth microdilution following CLSI guidelines (29). Between 2012 and 2016, 3,295 meropenem-resistant *A. baumannii* clinical isolates were collected during this study. These isolates were obtained from hospitals in 47 countries representing a total population of around 2.2 billion people spread over five geographical regions, i.e., Africa, Asia, Europe, Latin America, and North America (Fig. 1B; Table S1). Among these, we selected approximately 1 isolate per 6.8 million inhabitants per country from the above-mentioned cohort to represent the participating countries equally and to exclude sampling bias resulting from some centers/countries contributing more isolates than others. This sampling strategy resulted in 326 non-copy *A. baumannii* isolates for further investigation. The calculated number of isolates per country was distributed equally among the participating study centers of each country. By limiting the number of isolates to approximately one isolate per center per year, isolates from local outbreaks representing the same strain type were largely excluded.

Species identification was confirmed by *gyrB* multiplex PCR and the presence of the intrinsic *bla*_{OXA-51-like} (48, 49). Carbapenem resistance was confirmed phenotypically by E-test (bioMérieux, Nürtingen, Germany) for meropenem and imipenem. Resulting MICs were interpreted according to current EUCAST breakpoints for *Acinetobacter* spp. (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

Whole genome sequencing and analysis

Genomic DNA of all isolates was extracted using the MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Hilden, Germany) following the manufacturer's instructions and was aliquoted for WGS as well as to a series of multiplex PCRs described below. Sequencing libraries were prepared using the Nextera XT library prep kit (Illumina GmbH, Munich, Germany) for a 250-bp paired-end sequencing run on an Illumina MiSeq sequencer. The obtained reads were assembled *de novo* with use of the Velvet assembler integrated in the Ridom SeqSphere⁺ v.8.3.63 software (Ridom GmbH, Münster, Germany) and SPAdes 3.9 (25,

50). Reads were mapped to reference genomes of respective international clones using smalt (v0.7.6, www.sanger.ac.uk/science/tools/smalt-0) (IC1, A1 CP010781; IC2, 1656-2 CP001921; internal references for IC9, 1242655). Reads were filtered for quality, and single nucleotide polymorphisms, called when present in 75% of reads. For quality assurance, we set a minimum threshold of 90% core genome targets. The median value was 98.1% targets. Recombination was identified and removed by applying gubbins (51), and the resulting alignment was used for tree estimation using RAxML v8.2.12 with GTRGAMMA model and a random seed (52). Since we were unable to include CRAB isolates from some important countries such as China and India as these were not part of the T.E.S.T. study, we sought to close our knowledge gap by investigating 8,660 additional genome sequences available through Pathogenwatch (<https://pathogen.watch>) which had country information available (Table S5). Assemblies were downloaded in March 2023 through the website and included with our own assemblies in particular for an expanded analysis of IC5, IC7, and IC9. Genomes were annotated using Prokka v.12-beta (53), and core genes were identified using Roary v3.13.0 (54) with the default 95% identity cutoff and 99% core genes. SNP sites were extracted from the core gene alignment, and RAxML was used for tree estimation. Visualization of trees was carried out using iTOL (55) and with phandango for recombination (56). KL and O loci were determined using Kleborate (57). The raw sequencing reads generated in this project were submitted to the European Nucleotide Archive under the study accession number [PRJEB27899](https://www.ebi.ac.uk/ena/record/PRJEB27899) (Table S1).

Molecular epidemiology

Sequence types according to the “Oxford” and the “Pasteur” seven-loci MLST schemes were derived from genome assemblies of all isolates using the pubMLST website (<https://pubmlst.org/abaumannii>) (18, 19). New alleles and STs were identified and submitted to the pubMLST database. Clonal complexes were defined as the “founder” ST (potential ancestral type) and its single-, double-, and triple-locus variants (SLVs, DLVs, and TLVs) applying the BURST function available at pubmlst.org. The variant of the intrinsic *bla*_{OXA-51-like} and the CCs derived from both schemes served as criteria to assign each isolate to the eight established ICs (17, 20, 21).

All CRAB isolates were further investigated applying a validated cgMLST scheme, including 2,390 target alleles, using the Ridom SeqSphere⁺ v. 8.3.63 software (Ridom GmbH) (25), to illustrate closer relationships of isolates within one IC, especially with interest in intra- and interregional clusters. Isolates differing in ≤ 9 alleles were considered closely related and designated a cluster of isolates.

Identification of carbapenemases

The presence of OXA-encoding genes (*bla*_{OXA-51-like}, *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-40-like}, *bla*_{OXA-58-like}, *bla*_{OXA-143-like}, and *bla*_{OXA-235-like}) was initially investigated using a previously described multiplex PCR (6). Two further multiplex PCRs were applied to detect rarer carbapenemases found in *A. baumannii*, *bla*_{GES}, *bla*_{GIM}, *bla*_{IMI}, *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, and *ISAbal* upstream of *bla*_{OXA-51-like} (*ISAbal-bla*_{OXA-51-like}) (58). Additionally, genome assemblies were investigated using the CGE web-tool ResFinder 2.1 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>) and with abricate v0.9.8 (<https://github.com/tseemann/abricate>) against the ResFinder database (59) to identify the distinct variants of carbapenemase families identified by PCR and confirmed by BLAST analysis of the amino acid sequence at the beta-lactamase database (<http://www.bldb.eu/>).

ACKNOWLEDGMENTS

Part of this work has previously been presented at the 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, The Netherlands, 2019 (Abstract

3123). The authors thank Meredith Hackel International Health Management Associates, Schaumburg, USA, for providing isolates from the T.E.S.T. study.

C.M. was supported by the MD Program (TI 07.003) of the German Center for Infection Research (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, DZIF). P.G.H. received funding from the German Research Council (DFG), FOR2251. S.R. is currently funded through the German Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) under the funding call for Junior Research Groups in Infection Research (01 KI 2018). We also acknowledge support for the article processing charge from the DFG (German Research Foundation, 491454339).

H.S. and C.M. conceived the study and selected the bacterial isolates; H.S. supervised the project and obtained funding. C.M., D.S., and J.W. performed DNA extraction and whole genome sequencing. S.R., P.G.H., and K.X. performed genome analyses, curated, and completed bacterial genome annotations and analyses. C.M. produced the manuscript draft text. H.S., S.R., K.X., and P.G.H. completed the manuscript draft and created figures and tables. P.G.H., S.R., H.G., and H.S. revised the manuscript. All authors were involved in reviewing and editing the final manuscript.

AUTHOR AFFILIATIONS

¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Goldenfelsstr, Cologne, Germany

²German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany

³Institute for Infection Prevention and Hospital Epidemiology, Medical Centre–University of Freiburg, Freiburg, Germany

AUTHOR ORCIDs

Sandra Reuter  <http://orcid.org/0000-0003-1672-5789>

Kyriaki Xanthopoulou  <https://orcid.org/0000-0001-8591-8184>

Paul G. Higgins  <http://orcid.org/0000-0001-8677-9454>

Harald Seifert  <http://orcid.org/0000-0002-7732-4762>

FUNDING

Funder	Grant(s)	Author(s)
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)	TI 07.003	Carina Müller
Deutsche Forschungsgemeinschaft	FOR2251	Paul G. Higgins
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	01 KI 2018	Sandra Reuter
Deutsche Forschungsgemeinschaft	491454339	

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Carina Müller, Conceptualization, Methodology, Writing – original draft | Sandra Reuter, Formal analysis, Methodology, Visualization, Writing – original draft, Writing – review and editing | Julia Wille, Methodology | Kyriaki Xanthopoulou, Formal analysis, Methodology, Visualization, Writing – review and editing | Danuta Stefanik, Methodology | Hajo Grundmann, Supervision | Paul G. Higgins, Formal analysis, Software, Visualization, Writing – review and editing | Harald Seifert, Conceptualization, Funding acquisition, Supervision, Writing – review and editing

DATA AVAILABILITY

The raw sequencing reads generated in this project were submitted to the European Nucleotide Archive under the study accession number [PRJEB27899](#), with individual

accession numbers listed in Table S1. Genomic data from other studies for ICs 5, 7, and 9 can be found in Tables S5 to S8.

ADDITIONAL FILES

The following material is available [online](#).

Supplemental Material

Figure S1 (mBio02260-23-s0001.tif). Comparative view of IC5.

Figure S2 (mBio02260-23-s0002.tif). IC1 recombinogenic regions.

Figure S3 (mBio02260-23-s0003.tif). Phylogeny of IC7 based on 12 isolates from this study and additional 127 genomes from published databases.

Figure S4 (mBio02260-23-s0004.tif). Comparative view of 6 isolates representing novel international clone 9 (IC9).

Supplemental Material (mBio02260-23-s0005.docx). Figures S1 to S4; Tables S2 to S4; captions to other supplemental tables.

Table S1 (mBio02260-23-s0006.xlsx). Metadata for isolates sequenced, including accession numbers, sequencing statistics, and isolation and typing information.

Table S5 (mBio02260-23-s0007.xlsx). Metadata download for isolates from Pathogen.Watch (date: 03/2023).

Table S6 (mBio02260-23-s0008.xlsx). Metadata IC5 for all isolates, including those from Pathogen.Watch.

Table S7 (mBio02260-23-s0009.xlsx). Metadata IC7 for all isolates, including those from Pathogen.Watch.

Table S8 (mBio02260-23-s0010.xlsx). Metadata IC9 for all isolates, including those from Pathogen.Watch.

REFERENCES

- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. 2008. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 21:538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
- Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruiz de Alegría C, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Vila J, Pascual A, Tomás M, Bou G, Rodríguez-Baño J, GEIHGEMARAREIPI-Ab20101 Group. 2014. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)* 93:202–210. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000036>
- Doi Y, Murray GL, Peleg AY. 2015. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med* 36:85–98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398388>
- Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. 2013. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11:395–409. <https://doi.org/10.1586/eri.13.21>
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N, WHO Pathogens Priority List Working Group. 2018. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 18:318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. 2009. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5035–5038. <https://doi.org/10.1128/AAC.00856-09>
- Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. 2013. OXA-235, a novel class D beta-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 57:2121–2126. <https://doi.org/10.1128/AAC.02413-12>
- Poirel L, Nordmann P. 2006. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 12:826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>
- Merkier AK, Centrón D. 2006. Bla(OXA-51)-Type beta-Lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*. 2006. *Int J Antimicrob Agents* 28:110–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.03.023>
- Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, Pitt TL. 2006. The role of Isaba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett* 258:72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x>
- Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. 2011. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life* 63:1061–1067. <https://doi.org/10.1002/iub.532>
- Moubareck C, Brémont S, Conroy MC, Courvalin P, Lambert T. 2009. GES-11, a novel Integron-associated GES variant in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 53:3579–3581. <https://doi.org/10.1128/AAC.00072-09>
- Robledo IE, Aquino EE, Santé MI, Santana JL, Otero DM, León CF, Vázquez GJ. 2010. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 54:1354–1357. <https://doi.org/10.1128/AAC.00899-09>
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. 2013. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 41:11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008>
- Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, Janssen P, Kaufmann ME, Garaizar J, Ursing J, Pitt TL. 1996. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 34:1519–1525. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.6.1519-1525.1996>
- van Dessel H, Dijkshoorn L, van der Reijden T, Bakker N, Paauw A, van den Broek P, Verhoef J, Brisse S. 2004. Identification of a new geographically widespread Multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol* 155:105–112. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2003.10.003>

17. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. 2010. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 65:233–238. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp428>
18. Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MAD, Wisplinghoff H, Rodríguez-Valera F. 2005. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 43:4382–4390. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4382-4390.2005>
19. Diancourt L, Passet V, Nemeč A, Dijkshoorn L, Brisse S. 2010. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding Multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One* 5:e10034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010034>
20. Tomaschek F, Higgins PG, Stefanik D, Wisplinghoff H, Seifert H. 2016. Head-to-head comparison of two multi-locus sequence typing (MLST) schemes for characterization of *Acinetobacter baumannii* outbreak and sporadic isolates. *PLoS One* 11:e0153014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153014>
21. Zander E, Nemeč A, Seifert H, Higgins PG. 2012. Association between β -lactamase-encoding bla(OXA-51) variants and Diversilab rep-PCR-based typing of *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Clin Microbiol* 50:1900–1904. <https://doi.org/10.1128/JCM.06462-11>
22. Doughty EL, Liu H, Moran RA, Hua X, Ba X, Guo F, Chen X, Zhang L, Holmes M, van Schaik W, McNally A, Yu Y. 2023. Endemicity and diversification of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Lancet Reg Health West Pac* 37:100780. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100780>
23. Castillo-Ramírez S, Graña-Miraglia L. 2019. Inaccurate multilocus sequence typing of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 25:186–187. <https://doi.org/10.3201/eid2501.180374>
24. Li T, Yang Y, Yan R, Lan P, Liu H, Fu Y, Hua X, Jiang Y, Zhou Z, Yu Y. 2022. Comparing core-genome MLST with PFGE and MLST for cluster analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist* 30:148–151. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.06.014>
25. Higgins PG, Prior K, Harmsen D, Seifert H. 2017. Development and evaluation of a core genome multilocus typing scheme for whole-genome sequence-based typing of *Acinetobacter baumannii*. *PLoS One* 12:e0179228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179228>
26. Eigenbrod T, Reuter S, Gross A, Kocer K, Günther F, Zimmermann S, Heeg K, Mutters NT, Nurjadi D. 2019. Molecular characterization of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using WGS revealed missed transmission events in Germany from 2012–15. *J Antimicrob Chemother* 74:3473–3480. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz360>
27. El Bannah AMS, Nawar NN, Hassan RMM, Salem STB. 2018. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital in Egypt: clonal spread of blaOXA-23. *Microb Drug Resist* 24:269–277. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0057>
28. Warner WA, Kuang SN, Hernandez R, Chong MC, Ewing PJ, Fleischer J, Meng J, Chu S, Terashita D, English L, Chen W, Xu HH. 2016. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from two hospital outbreaks in Los Angeles County. *BMC Infect Dis* 16:194. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1526-y>
29. Seifert H, Blondeau J, Dowzicky MJ. 2018. “In vitro activity of tigecycline and comparators (2014–2016) among key WHO ‘priority pathogens’ and longitudinal assessment (2004–2016) of antimicrobial resistance: a report from the T.E.S.T. study”. *Int J Antimicrob Agents* 52:474–484. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.003>
30. Ning NZ, Liu X, Bao CM, Chen SM, Cui EB, Zhang JL, Huang J, Chen FH, Li T, Qu F, Wang H. 2017. Molecular epidemiology of bla OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a single institution over a 65-month period in North China. *BMC Infect Dis* 17:14. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2110-1>
31. Hamidian M, Nigro SJ. 2019. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* *Microb Genom* 5:e000306. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000306>
32. Rodríguez CH, Balderrama Yaruhi N, Nastro M, Nuñez Quezada T, Castro Cañarte G, Magne Ventura R, Ugarte Cuba T, Valenzuela N, Roach F, Mota MI, Burger N, Velázquez Aguayo G, Ortellado-Canese J, Bruni G, Pandolfo C, Bastias N, Famiglietti A. 2016. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Med Microbiol* 65:1088–1091. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000328>
33. Opazo-Capurro A, San Martín I, Quezada-Aguiluz M, Morales-León F, Domínguez-Yévenes M, Lima CA, Esposito F, Cerdeira L, Bello-Toledo H, Lincopan N, González-Rocha G. 2019. Evolutionary dynamics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* circulating in Chilean hospitals. *Infect Genet Evol* 73:93–97. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.04.022>
34. da Silva KE, Maciel WG, Croda J, Cayô R, Ramos AC, de Sales RO, Kurihara MNL, Vasconcelos NG, Gales AC, Simionatto S. 2018. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and St25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. *PLoS One* 13:e0209367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209367>
35. Cereales M, Xanthopoulou K, Wille J, Bustamante Z, Seifert H, Gallego L, Higgins PG. 2019. *Acinetobacter baumannii* analysis by core genome multi-locus sequence typing in two hospitals in Bolivia: endemicity of international clone 7 isolates (CC25). *Int J Antimicrob Agents* 53:844–849. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.03.019>
36. Graña-Miraglia L, Evans BA, López-Jácome LE, Hernández-Durán M, Colín-Castro CA, Volkow-Fernández P, Cevallos MA, Franco-Cendejas R, Castillo-Ramírez S. 2020. Origin of OXA-23 variant OXA-239 from a recently emerged lineage of *Acinetobacter baumannii* international clone V. *mSphere* 5:e00801-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00801-19>
37. Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Eveillard M, Lemarié C, Mallat H, Rolain JM, Joly-Guillou ML, Kempf M. 2014. First report of blaNDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* isolated in Lebanon from civilians wounded during the Syrian war. *Int J Infect Dis* 21:21–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.01.004>
38. Al-Hamad A, Pal T, Leskafi H, Abbas H, Hejles H, Alsubikhy F, Darwish D, Ghazawi A, Sonnevend A. 2020. Molecular characterization of clinical and environmental carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a hospital of the eastern region of Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 13:632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.08.013>
39. Jaidane N, Naas T, Oueslati S, Bernabeu S, Boujaafar N, Bouallegue O, Bonnin RA. 2018. Whole-genome sequencing of NDM-1-producing ST85 *Acinetobacter baumannii* isolates from Tunisia. *Int J Antimicrob Agents* 52:916–921. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.05.017>
40. Fernández-Cuenca F, Pérez-Palacios P, Galán-Sánchez F, López-Cerero L, López-Hernández I, López Rojas R, Arca-Suárez J, Díaz-de Alba P, Rodríguez Iglesias M, Pascual A. 2020. First identification of blaNDM-1 carbapenemase in blaOXA-94-producing *Acinetobacter baumannii* ST85 in Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 38:11–15. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.03.008>
41. Liakopoulos A, Miriagou V, Katsifas EA, Karagouni AD, Daikos GL, Tzouveleki LS, Petinaki E. 2012. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece. *Euro Surveill* 17:20117.
42. D’Arezzo S, Principe L, Capone A, Petrosillo N, Petrucca A, Visca P. 2011. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy. *J Antimicrob Chemother* 66:54–61. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq407>
43. Wu W, He Y, Lu J, Lu Y, Wu J, Liu Y, Hall R. 2015. Transition of blaOXA-58-like to blaOXA-23-like in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Southern China: an 8-year study. *PLoS ONE* 10:e0137174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137174>
44. Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, Yu Y. 2011. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *J Antimicrob Chemother* 66:1255–1259. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr082>
45. Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, Wichelhaus TA, Göttig S, Hunfeld KP, Seifert H, Witte W, Higgins PG. 2011. Molecular characterization of blaNDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2007. *J Antimicrob Chemother* 66:1998–2001. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr256>
46. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L. 2011. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother* 66:1260–1262. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr135>
47. Wyres KL, Cahill SM, Holt KE, Hall RM, Kenyon JJ. 2020. Identification of *Acinetobacter baumannii* loci for capsular polysaccharide (KL) and lipooligosaccharide outer core (OCL) synthesis in genome assemblies using curated reference databases compatible with Kaptive *Microb Genom* 6:e000339. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000339>

48. Higgins PG, Lehmann M, Wisplinghoff H, Seifert H. 2010. *gyrB* multiplex PCR to differentiate between *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter* genomic species 3. J Clin Microbiol 48:4592–4594. <https://doi.org/10.1128/JCM.01765-10>
49. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. 2006. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. J Clin Microbiol 44:2974–2976. <https://doi.org/10.1128/JCM.01021-06>
50. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, Lesin VM, Nikolenko SI, Pham S, Prjibelski AD, Pyshkin AV, Sirotkin AV, Vyahhi N, Tesler G, Alekseyev MA, Pevzner PA. 2012. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. J Comput Biol 19:455–477. <https://doi.org/10.1089/cmb.2012.0021>
51. Croucher NJ, Page AJ, Connor TR, Delaney AJ, Keane JA, Bentley SD, Parkhill J, Harris SR. 2015. Rapid phylogenetic analysis of large samples of recombinant bacterial whole genome sequences using Gubbins. Nucleic Acids Res 43:e15. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1196>
52. Stamatakis A. 2014. RaxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. Bioinformatics 30:1312–1313. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu033>
53. Seemann T. 2014. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. Bioinformatics 30:2068–2069. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu153>
54. Page AJ, Cummins CA, Hunt M, Wong VK, Reuter S, Holden MTG, Fookes M, Falush D, Keane JA, Parkhill J. 2015. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. Bioinformatics 31:3691–3693. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv421>
55. Letunic I, Bork P. 2011. Interactive tree of life V2: Online annotation and display of phylogenetic trees made easy. Nucleic Acids Research 39:W475–W478. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr201>
56. Hadfield J, Croucher NJ, Goater RJ, Abudahab K, Aanensen DM, Harris SR. 2018. Phandango: an interactive viewer for bacterial population genomics. Bioinformatics 34:292–293. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx610>
57. Lam MMC, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. 2021. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. Nat Commun 12:4188. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24448-3>
58. Biniossek L, Gerson S, Xanthopoulou K, Zander E, Kaase M, Seifert H, Higgins PG. 2016. Novel Multiplex PCR for detection of the most prevalent carbapenemase genes in Gram-negative bacteria within Germany. 68th Annual Meeting of German Society of Hygiene and Microbiology (DGHM), Ulm, Germany. Abstract 013/DVV
59. Zankari E, Hasman H, Cosentino S, Vestergaard M, Rasmussen S, Lund O, Aarestrup FM, Larsen MV. 2012. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. J Antimicrob Chemother 67:2640–2644. <https://doi.org/10.1093/jac/dks261>

4. Diskussion

Vor über 10 Jahren wurde die Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* erstmals auf einem globalen Level untersucht, was einen umfassenden Einblick in die Verwandtschaftsstrukturen und Verteilung von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen erlaubte. Anhand einer Sammlung von knapp 500 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten, die zwischen 2004 und 2008 isoliert wurden, wurden acht internationale klonale Linien, initial als WW (*world wide clone*) 1-8 und später als internationale Klone (IC) IC1 – IC8 bezeichnet, erstmals identifiziert und benannt [17]. Diese Klassifizierung basierte auf vorangegangener Forschung, die bis dahin auf Europa begrenzt war [15,16]. Seitdem hat sich die Zuordnung von *A. baumannii* zu den ICs als ein wichtiges Kriterium etabliert, um *A. baumannii* in einen epidemiologischen Kontext einzuordnen und epidemiologische Verwandtschaften darzustellen [14].

In zahlreichen Studien wurde seitdem die Zuordnung zu den ICs und die Verbreitung von Resistenzgenen, vorwiegend Carbapenemasen, unter Carbapenem-resistenten *A. baumannii* innerhalb kleinerer lokaler Stamm-Sammlungen untersucht. Zum Beispiel konnten bei der Untersuchung von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* aus klinischen Proben eines deutschen Universitäts-Krankenhauses zwischen 2012 und 2015 79% (31/39) IC2 zugeordnet werden [26]. Bei der genaueren Betrachtung von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Ausbruchsisolaten zweier Krankenhäuser aus Los Angeles/USA aus den Jahren 2007 und 2009 konnten der eine Ausbruch überwiegend IC1 zugeordnet werden und die Isolate des anderen Ausbruchs gehörten IC2 an [28].

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der molekularen Epidemiologie und der Verteilung von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen innerhalb der globalen Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* anhand einer Sammlung von über 300 Isolaten, die zwischen 2012 und 2016 aus klinischen Proben isoliert wurden, untersucht. Die Isolate stammen aus 47 Ländern, verteilt über fünf geographische Regionen (Afrika, Asien mit dem mittleren Osten, Europa, Latein- und Nordamerika).

Die untersuchten Isolate wurden der Sammlung des *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial* (T.E.S.T) entnommen. Diese Sammlung diente als wertvolle Quelle für unsere Studienisolate, da in ihrem Rahmen weltweit klinische Bakterienisolate nach einem festen Protokoll zum Einschluss und zur Sensibilitätstestung asserviert wurden, nach unserem Kenntnisstand ist sie aktuell außerdem die größte globale Sammlung von Carbapenem-resistenten *A. baumannii*. Der eigentliche Zweck dieser Studie gilt jedoch der Überwachung

der weltweiten Resistenzentwicklung von Tigecyclin und anderen neuen und etablierten Antibiotika gegen klinisch relevante Gram-positive und Gram-negative Bakterien [29].

Um eine umfassende Sammlung von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten zu erhalten, die die eingeschlossenen Länder ausgewogen präsentieren, entschieden wir uns für eine Annäherung über die Populationsgröße der einzelnen Länder. Es wurden die Länder eingeschlossen, aus denen Proben im Rahmen der T.E.S.T Studie vorlagen. Den Anteil von Bakterienisolaten aus den einzelnen Ländern an allen untersuchten Isolaten setzten wir mit dem Anteil der Bevölkerung der Länder an der Summe der Bevölkerung aller eingeschlossenen Länder gleich. Hierzu entschieden wir uns, um dicht bevölkerte Länder mit im Verhältnis kleinem Anteil von teilnehmenden Studienzentren und Isolaten innerhalb der T.E.S.T. Sammlung, wie z.B. Thailand, nicht unterzurepräsentieren und andere Länder, wie z.B. die europäischen, die viele Isolate aus diversen Zentren bei vergleichsweise geringer Einwohnerzahl beigesteuert haben, nicht überzurepräsentieren. Hierbei bemühten wir uns, vor dem Hintergrund der klonalen Populationsstruktur von *A. baumannii* und der bekannten Tendenz zu Ausbruchsgeschehen in Kliniken sowie dem möglichen jahrelangen Überleben innerhalb dieser Krankenhäuser, möglichst heterogene Isolate einzubeziehen und sogenannte *copy strains* (genetisch identische Isolate) auszuschließen. Im Hinblick darauf wurden die eingeschlossenen Isolate so breit wie möglich über die einzelnen Studienzentren der teilnehmenden Länder und die betrachtete Untersuchungsperiode von 2012 bis 2016 verteilt. Die Untersuchung mittels cgMLST stellte sich als geeignete Methode heraus, um die Diversität der in unsere Studie eingeschlossenen Isolate zu bestätigen. So unterschieden sich 296 von 313 Studienisolaten (94,6%) voneinander in mindestens einem Allel.

Innerhalb unserer gesamten globalen Sammlung ließen sich etwa 94% der untersuchten Isolate internationalen klonalen Linien zuordnen. Nur 6% der Isolate konnten keinem IC zugeordnet werden. Dies unterstreicht erneut die klonalen Strukturen innerhalb der weltweiten Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii*.

IC2 war innerhalb der gesamten Studienpopulation der mit Abstand am häufigsten vertretene IC mit einem Anteil von 62% an allen Isolaten. Dies ist im Vergleich zur vorangegangenen eingangs erwähnten globalen Studie aus 2010 ein deutlicher Anstieg von über 10%, wo mit 49% nur etwa die Hälfte aller Isolate IC2 zuzuordnen waren [17]. Der bereits vor über einem Jahrzehnt vorherrschende IC2 hat sich also weiter erfolgreich durchgesetzt, was sich insgesamt mit aktuellen Erkenntnissen deckt [31]. Zwischen den einzelnen Regionen schwankte der Anteil der IC2-Isolate jedoch erheblich mit 10% aller Isolate aus Lateinamerika,

70% in Nordamerika und jeweils etwa 80 % in Afrika, Asien und Europa. Insbesondere der deutlich geringere Anteil von IC2-Isolaten in Lateinamerika sticht hier hervor.

Außerdem fielen in unserer globalen Sammlung 6 Isolate mit *bla*_{OXA-94} als Variante der intrinsischen *bla*_{OXA-51-like} und dem ST85^{Pas} auf, die möglicherweise eine relativ neue globale Linie, IC9 vertreten. Auf IC9 und die Verteilung der ICs innerhalb der einzelnen Regionen wird im Folgenden genauer eingegangen.

Insgesamt wurden vier afrikanische Länder in unserer Studie durch insgesamt 29 Isolate repräsentiert (Ägypten, Marokko, Südafrika, Tunesien), die Nord- und Süd-Afrika abbilden. Unter unseren untersuchten Isolaten waren 79%, konsistent mit dem globalen Gesamtergebnis, IC2 zuzuteilen. Darauf folgte mit weitem Abstand IC8 mit knapp 7%, womit IC8 innerhalb unserer globalen Sammlung in Afrika am stärksten vertreten war. IC1, IC7 und IC9 kamen jeweils nur bei einem Isolat (3%) vor.

Aus dem Jahr 2021 liegt eine lokale Studie aus dem Sudan vor, hier wurden 42 multiresistente, davon 40 Carbapenem-resistente *A. baumannii* Isolate hinsichtlich ihrer molekularen Epidemiologie und ihrer Resistenzgene untersucht. Die Ergebnisse bestätigen unsere Erkenntnisse und ergänzen diese um ein weiteres nordafrikanisches Land. Auch hier war IC2 der dominante IC mit einem Anteil von 88%. IC1 war ebenfalls in geringer Anzahl (2 Isolate) vertreten. Anders als in unserer Sammlung wurden jedoch kein IC7- oder IC8-Isolate gefunden, dafür aber eine jeweils geringe Anzahl von IC5. Der zuletzt beschriebene IC9 war auch hier vertreten [116].

In einer 2023 veröffentlichten Arbeit aus Ägypten gehörten über 97% (35/36) der untersuchten klinischen multiresistenten *A. baumannii* Isolate, gesammelt zwischen 2020 und 2021, IC2 an [117].

Die einzige Studie zur molekularen Epidemiologie von *A. baumannii* aus dem mittleren Teil des afrikanischen Kontinents liegt nach aktuellem Stand aus Nigeria vor. Hier wurden 86 *A. baumannii* Isolate aus den Jahren 2016 bis 2020 charakterisiert. Bemerkenswert ist hier, dass etwa 44% der Isolate keinem der bekannten ICs zugeordnet werden konnten. Unter den restlichen Proben machte IC2 ebenfalls den größten Anteil aus mit ca. 17% an der Gesamtmenge, es folgte IC9 mit 15 %. IC1, IC7 und IC8 wurden ebenfalls gefunden [118].

In Zusammenschau unserer Ergebnisse, ergänzt durch die Daten aus anderen Studien, lässt sich also vom Vorkommen der bekannten globalen klonalen Linien, mit Ausnahme von IC3 und IC4, auf dem afrikanischen Kontinent ausgehen.

Aus weiten Teilen des afrikanischen Kontinentes lagen uns leider keine Isolate vor, auch fehlen hier Studien zur Epidemiologie und Verbreitung von Resistenzen. In der aktuellen Literatur wird hauptsächlich aus Nord- oder Süd-Afrika berichtet [27,119,120], mit Ausnahme einer

neueren Veröffentlichung aus Nigeria [118]. Hier fällt insbesondere der hohe Anteil an Isolaten auf, die sich keinem bekannten IC zuteilen lassen, auch IC9 macht hier einen auffällig hohen Anteil aus. Der Mangel an epidemiologischen Daten aus Ländern mit mittlerem bis geringem Pro-Kopf-Einkommen ist bekannt und wird auf knappe Ressourcen und limitierte wissenschaftliche Infrastruktur zurückgeführt. Hier besteht ein großer Forschungsbedarf, um flächendeckende Aussagen über die molekulare Epidemiologie und die vorhandenen Resistenzmechanismen multiresistenter bakterieller Erreger machen zu können¹¹⁶. Insbesondere aus dem zentralen Teil Afrikas liegen kaum Daten vor und die weitere Erforschung der *A. baumannii* Population bleibt hier abzuwarten. Die angeführte nigerianische Untersuchung deutet an, dass sich die Verteilung der ICs in Afrika in den unterschiedlichen Gebieten des Kontinents deutlich unterscheiden könnte [118].

Die Regionen Asien und Mittlerer Osten wurden innerhalb unserer Sammlung zu einer Gruppe zusammengefasst, insgesamt waren 12 Länder vertreten (Hong-Kong, Jordanien, Süd-Korea, Kuwait, Malaysia, Pakistan, Philippinen, Saudi-Arabien, Singapur, Taiwan, Thailand, Vietnam). Im Vergleich mit den anderen eingeschlossenen Regionen war IC2 hier mit 84% vorherrschend. Die anderen ICs nahmen einen deutlich geringeren Stellenwert ein, IC1 machte knapp 6% aus, IC7 und IC8 jeweils etwa 2%, während IC3-6 nicht gefunden wurden. 2021 wurden 14 Carbapenem-resistente *A. baumannii* von Kriegsrückkehrern aus 4 Ländern im Mittleren Osten bzw. Vorderasien, die in unserer Sammlung nicht vertreten sind, namentlich Afghanistan, dem Irak, Libyen und Syrien, mittels MLST und cgMLST charakterisiert. Hier konnten sechs von 14 Isolaten IC2 zugeordnet werden, vier von 14 waren IC1 zugehörig, ein libysches Isolat gehörte zu IC7. Diese Ergebnisse ergänzen unsere und decken sich weitestgehend mit ihnen bezogen auf die betroffene Region, jedoch liegt der Anteil von IC1 hier nicht so deutlich unter dem von IC2. Alle IC1-Isolate stammten hier aus einem kleineren lokalen Ausbruchsgeschehen in Afghanistan, wodurch IC1 gegebenenfalls überrepräsentiert wird [121].

In einer landesweiten Untersuchung in Thailand konnten unter 135 multiresistenten *A. baumannii* über 65% der Isolate IC2 zugeordnet werden, die restlichen Isolate ließen sich hier zum Teil kleineren *Clustern* zuteilen. Beispielweise wiesen 10% der Isolate den ST164^{Pas} auf, dieser ST^{Pas} fand sich auch bei einem unserer thailändischen Isolate (von insgesamt 10 Isolaten). Knapp 3% der Isolate konnten IC7 zugeordnet werden (als ST25 aufgeführt), was ein geringes Vorkommen dieses ICs in Asien unterstützt, wie auch aus unserer Untersuchung hervorgeht [122].

China und Indien als große und bevölkerungsstarke Länder waren an der T.E.S.T. Studie und damit auch an unseren Untersuchungen leider nicht beteiligt. Das Vorherrschen von IC2 unter Carbapenem-resistenten *A. baumannii* wird jedoch auch hier berichtet [123,140].

Europa ist in unserer Studie mit den meisten teilnehmenden Ländern und vielen Zentren innerhalb dieser Länder breit vertreten (67 Isolate; Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Kroatien, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn). IC2 war hier ebenfalls der häufigste IC mit knapp 81% aller Isolate, gefolgt von IC1 mit 8%, IC9 mit 3% und IC3 sowie IC5 mit jeweils 1,5%.

Der überwiegende Anteil von IC2 ist auch hier keine neue Erkenntnis, sondern vielmehr eine Bestätigung der seit Jahren berichteten Prädominanz von IC2. Damals teilweise noch als *European clone II* bezeichnet, wurde vom Vormarsch dieses ICs in Zusammenhang mit Carbapenem-Resistenz bereits seit den 2000er Jahren berichtet [14,16,17,124].

In einer Übersichtsarbeit aus Italien wurde unter anderem die molekulare Epidemiologie Carbapenem-resistenter *A. baumannii* aus italienischen Krankenhäusern über die Jahre 2010-2019 zusammengefasst. Auch hier machte IC2 82% aller Isolate aus. 15% der Isolate waren hier IC6 (ST^{Pas}78) zuzuordnen und mit *bla*_{OXA-58} assoziiert [125]. Innerhalb unserer Sammlung kam IC6, ebenso *bla*_{OXA-58}-positiv, hingegen nur in Lateinamerika vor.

Bei einer aktuellen kleineren Untersuchung aus Südosteuropa wurden aus 11 Carbapenem- und Colistin-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus Bosnien und Herzegowina, Kroatien und der Türkei alle Isolate bis auf eines ebenfalls IC2 zugeordnet, das übrige aus Bosnien und Herzegowina gehörte IC1 an [126]. Die kleine Menge an Isolaten lässt keine Annäherung an das anteilige Vorkommen der ICs in diesen Ländern zu, jedoch ergänzt es unsere Untersuchungen durch Daten aus der Türkei und Bosnien und Herzegowina.

Außer auf dem amerikanischen Kontinent wurde IC5 (ST79^{Pas}) innerhalb unserer Studie nur einmal bei einem europäischen Isolat aus Spanien gefunden. Einmalig wurde ein ST79^{Pas}-Isolat bereits 2016 aus Spanien berichtet [127].

Nordamerika war in unserer Studie mit 53 Isolaten aus Kanada und den USA vertreten. IC2 machte hier mit einem Abstand von 10% zu Afrika, Asien und Europa mit knapp 70% die größte Gruppe aus. IC1, IC3, IC4, IC5 und IC7 kamen zu kleineren Anteilen zwischen 2 % und 4 % vor. Bemerkenswert war ein großer Anteil von 17% (9/53) der Isolate, die sich keinem der bekannten ICs zuordnen ließen. Hiervon trugen sieben Isolate ST406^{Pas}, sie stammten aus vier unterschiedlichen Zentren aus jeweils unterschiedlichen Bundesstaaten der USA

(Nebraska, Wisconsin, Illinois, Indianapolis). Diese Isolate scheinen hier einen kleineren landesweiten Klon abzubilden, den wir USA-Clone-1 nannten.

In einer USA-weiten Studie wurden zwischen 2013 und 2017 92 Carbapenem-resistente *A. baumannii* eingeschlossen, hier konnten etwa 60% IC2 angerechnet werden. Die restlichen Isolate konnten den Autoren nach nicht den bekannten ICs zugeordnet werden. Für das MLST wurde sich hier vorwiegend auf das Oxford-Schema bezogen. In diesem Schema kamen in der Sammlung Isolate mit den ST205^{Ox} und ST124^{Ox} vor, was in unserer Sammlung ST79^{Pas} und somit IC5 entspricht. Ebenfalls wurde von acht Isolaten des ST1703^{Ox} berichtet, was ST406^{Pas} entspricht und sich so dem oben genannten USA-Clone-1 zuordnen lässt [128].

Lateinamerika wird in unseren Untersuchungen durch 76 Isolate aus acht Ländern vertreten (Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Guatemala, Mexico, Panama, Venezuela). Hier war IC5 die vorherrschende klonale Linie mit 54% aller lateinamerikanischen Isolate, was ein Alleinstellungsmerkmal dieser Region ist. IC1, IC2 und IC7 machten jeweils etwa 10-12% aus, kleinere Anteile fielen auch auf IC4 und IC6 mit je 4-5%.

Dies deckt sich zu Teilen mit den Ergebnissen aus anderen Studien aus verschiedenen lateinamerikanischen Ländern, die von der Prädominanz der Linien IC4, IC5 und IC7 berichten, auf welche sich oft als CC15^{Pas}, CC79^{Pas} und CC25^{Pas} bezogen wird [32]. Zum Beispiel wurde aus Chile zwischen 1990 und 2015 über ein gehäuftes Aufkommen von *A. baumannii* des IC4 berichtet [33].

Bei einer weiteren Untersuchung 34 chilenischer *A. baumannii* Isolate aus den Jahren 2010 bis 2013 wurde ebenfalls kein IC2-Isolat entdeckt und nur 3 IC1-Isolate, auch hier ließen sich mit 10/34 fast ein Drittel der Isolate IC4 (CC15^{Pas}) zuzuordnen. Fünf der untersuchten Isolate gehörten IC5 an [129].

Auf einer brasilianischen Intensivstation wurden in den Jahren 2013 bis 2015 41 bla_{OXA-23}-positive *A. baumannii* isoliert, von denen 63% IC5 (CC79^{Pas}) zugeteilt wurden, jeweils etwa 7% der Isolate gehörten IC4 und IC7 an [34].

Aus zwei bolivianischen Krankenhäusern wurde IC7 als endemischer *A. baumannii* Klon berichtet [35]. Im Jahr 2016 wurden unter *A. baumannii* Isolaten aus Argentinien 45% IC1 zugeordnet, 34% IC7 und 15% IC5, während kein einziges IC2-Isolat identifiziert wurde [130]. Auch aus Mexico und Honduras wird über das Vorkommen von IC5 berichtet [36].

Aus einzelnen Lateinamerikanischen Ländern werden unterschiedliche ICs als vorherrschender Klon berichtet. Die molekulare Epidemiologie Carbapenem-resistenter *A. baumannii* in Lateinamerika unterscheidet sich im globalen Vergleich insgesamt deutlich von anderen Regionen. Der weltweite Erfolg von IC2 scheint hier (noch) nicht angekommen zu sein, vielmehr macht es den Anschein, als würde sich die *A. baumannii* Population hier

unabhängig entwickeln. Das Vorkommen von IC2 in Lateinamerika ist durch unsere Untersuchungen jedoch dokumentiert. Es bleibt abzuwarten, ob es sich hier in Zukunft weiterhin um eine eher kleine, unbedeutende Linie handeln wird, oder ob sie auch in Lateinamerika mit einiger Verspätung mehr Bedeutung gewinnt.

Aus der anderen Perspektive wurde IC5 in Europa nur ein einziges Mal bei einem spanischen Isolat nachgewiesen. Möglicherweise kam es hierzu durch Reisende oder Patiententransport. Ob IC5 hierdurch weitere Bedeutung in Europa gewinnt, muss sich zeigen.

In unserer Studienpopulation wiesen sechs Isolate aus Afrika (Ägypten, 1), Europa (Belgien, 1; Italien 1) und Asien (Pakistan, 3) *bla*_{OXA-94} als Variante der intrinsischen *bla*_{OXA-51-like} auf und ließen sich dem ST85^{Pas} (CC464^{Pas}) zuordnen. Die beiden europäischen Isolate trugen die MBL *bla*_{NDM-1}, das Isolat aus Ägypten *bla*_{OXA-23} und GES-11.

Ein bereits 2011 in Libyen im Kontext mit militärischen Konflikten asserviertes *A. baumannii* Isolat trug ebenfalls diese Merkmale, *bla*_{OXA-94}, ST85^{Pas} und NDM-1 [121].

2014 wurde von *A. baumannii* Isolaten mit der *bla*_{OXA-94} Variante und NDM-1 und dem ST85^{Pas}, aus dem Libanon berichtet. Die Isolate stammten von Opfern des syrischen Bürgerkriegs [37]. Innerhalb einer Sammlung von 2014 in Saudi-Arabien isolierten *A. baumannii* Isolaten wurden ebenfalls zwei Isolate mit *bla*_{OXA-94} und *bla*_{NDM-1} ausgemacht [38].

Unter 246 klinischen Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus den Jahren 2013 bis 2015 aus Tunesien waren 11 Isolate ST85^{Pas} zuzuordnen und trugen *bla*_{OXA-94}, davon waren alle Isolate *bla*_{NDM-1}-positiv, vier davon kombinierten *bla*_{NDM-1} mit *bla*_{OXA-23} [39].

Drei von 36 *A. baumannii* Isolaten aus Ägypten aus den Jahren 2020 bis 2021 waren ebenfalls ST85^{Pas} zugehörig, sie alle waren mit GES-11 assoziiert, wie auch das ägyptische ST85^{Pas}-Isolat unserer Sammlung [117].

Aus Südafrika wurden ST85^{Pas} *A. baumannii* innerhalb einer Sammlung von Isolaten aus einem Schlachthaus und einem Stausee von 2016-2017 entdeckt [119]. Auch aus Spanien wurde bisher von zwei *A. baumannii* Isolaten mit dem gleichen Profil berichtet, eines davon mit *bla*_{NDM-1} [40]. Bei einem nord-spanischen *A. baumannii* Isolat aus dem Jahr 2019 mit ST85^{Pas} und mit *bla*_{OXA-94} wurde *bla*_{NDM-6} entdeckt [131]. Nach aktuellem Stand gibt es keine Berichte von *A. baumannii* mit ST85^{Pas} oder *bla*_{OXA-94} vom amerikanischen Kontinent.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es sich hier um eine neue über mindestens drei Kontinente verbreitete internationale klonale Linie handelt, die wir hier deshalb IC9 nennen.

Das Auftreten dieses neuen IC9 illustriert die Bedrohung und Herausforderung, die von der Verbreitung multiresistenter *A. baumannii* Klone in Zeiten von Globalisierung und Migration ausgeht. Die ersten berichteten Isolate dieses ICs wurden im Zusammenhang mit militärischen

Auseinandersetzungen berichtet [37,121]. Möglicherweise spielt dies eine wichtige Rolle bei der weiteren Verbreitung, was insbesondere beim Patiententransport verletzter Soldaten und ziviler Opfer länder- und kontinentübergreifend zum Tragen kommt.

Die Etablierung neuerer internationaler klonaler *A. baumannii* Linien scheint anzudauern. So wurde in einer dänischen Studie aus dem Jahr 2023, in die 141 Carbapenemaseproduzierende *A. baumannii* Isolate eingeschlossen wurden, bereits von zwei neu entdeckten internationalen klonalen Linien gesprochen.

Besagte Studie bezieht sich auf den neuen bis dato noch nicht veröffentlichten IC10 mit ST158^{Pas} und dem intrinsischen Oxacillinasegen *bla*_{OXA-65} als Charakteristika. Bei der Untersuchung der dänischen Studienisolate wurde ebenfalls ein Isolat mit diesen Merkmalen gefunden, es trug die erworbene Oxacillinase *bla*_{OXA-23} und zusätzlich GES-11 [132]. Zwei Isolate mit diesen Eigenschaften kommen auch in unserer Sammlung vor, eines wurde in Irland isoliert und trägt *bla*_{OXA-23} und GES-12. Das andere stammt aus Ägypten und trägt *bla*_{OXA-23} und GES-11.

Sieben Isolate aus der dänischen Studie gehörten zum ST164^{Pas} und die *bla*_{OXA-51-like}-Variante war *bla*_{OXA-91}. Sie wurden mit Auslandsreisen in den Iran, nach Mauritius und nach Thailand in Verbindung gebracht. Außerdem konnten die dänischen Forschenden auf weitere Berichte von ST164^{Pas} *A. baumannii* Isolaten aus weiteren Untersuchungen in Ägypten, Myanmar, Deutschland, China und Brasilien verweisen. Somit wurde der ST164^{Pas} als neue internationale klonale Linie IC11 bezeichnet [132]. Auch unter unseren Studienisolaten findet sich ein Isolat aus Thailand mit diesen Charakteristika und gehört demnach IC11 an. In mehr als der Hälfte der Patienten der dänischen Studie mit *A. baumannii* IC11 Isolaten bestand ein Zusammenhang mit Auslandsreisen in den 6 Monaten vor dem Krankenhausaufenthalt [132]. Dies unterstreicht erneut die Gefahr der Verbreitung resistenter *A. baumannii* Klone durch Tourismus und Krankenrücktransporte und mahnt zur Einhaltung von Hygienestandards bei der Behandlung von Patienten aus dem Ausland.

Bei 96% der Isolate unserer Sammlung wurde die Carbapenem-Resistenz durch erworbene Carbapenemasegene vermittelt, bei den restlichen 4% war die Carbapenem-Resistenz mit einer durch *ISAbal* überexprimierten intrinsischen *bla*_{OXA-51-like} assoziiert. Dieses Verhältnis stellte sich vor einigen Jahren noch deutlich anders dar. Nur etwa 63% der Carbapenemresistenten *A. baumannii* weltweit trugen erworbene Carbapenemasegene, während Carbapenem-Resistenz in den restlichen 37% der Fälle durch eine durch *ISAbal* überexprimierte intrinsische *bla*_{OXA-51-like} vermittelt wurde [17].

Des Weiteren hat sich auch die Verteilung der Carbapenemasevarianten unter den erworbenen Carbapenemasen über die Jahre verändert. In unserer Sammlung machten *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-40-like} und *bla*_{OXA-58-like} jeweils 78%, 18% und 2% aller Isolate aus. Über ein Jahrzehnt zuvor waren es noch 54% für *bla*_{OXA-23-like}, 13% für *bla*_{OXA-40-like} und 36% für *bla*_{OXA-58-like} [17].

Über die Veränderung von *bla*_{OXA-58-like} hin zu *bla*_{OXA-23-like} wurde bereits in vorangegangenen Studien berichtet, insbesondere aus Südeuropa und China. Hier wurde eine geringer ausgeprägte Carbapenem-Resistenz der *bla*_{OXA-58-like} Isolate als Grund für deren Rückgang diskutiert [41–43]. Die Prädominanz von *bla*_{OXA-23-like} exprimierenden *A. baumannii* Isolaten unter IC2 Isolaten ist ein bekanntes und weltweit berichtetes Phänomen [17,26,31].

Im Folgenden wird die Verteilung der Carbapenem-Resistenz vermittelnden Gene innerhalb unserer Sammlung auf die einzelnen Regionen bezogen dargestellt.

Unter den 29 afrikanischen Isolaten (Ägypten, Marokko, Südafrika, Tunesien) wiesen 97% *bla*_{OXA-23} als einzige *bla*_{OXA-23-like} Variante auf. Ein Isolat hatte zusätzlich zu *bla*_{OXA-23} auch *bla*_{OXA-58}. Zwei südafrikanische Isolate wiesen *bla*_{NDM-1} auf, eines davon in Kombination mit *bla*_{OXA-23}. Bei drei *A. baumannii* Isolaten aus Ägypten konnte zusätzlich zu *bla*_{OXA-23} GES-11 nachgewiesen werden.

Von 40 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten, die zwischen 2017 und 2018 im Sudan isoliert wurden, hatten 39 Isolate *bla*_{OXA-23}. Zehn Isolate wiesen zudem *bla*_{NDM-1} auf, acht davon in Kombination mit *bla*_{OXA-23}. Zusätzlich zu *bla*_{OXA-23} waren zwei Isolate GES-11-positiv. Auch *bla*_{OXA-23} und *bla*_{OXA-58} kamen bei zwei Isolaten gemeinsam vor [116].

Bei einer Untersuchung ägyptischer *A. baumannii* Isolate aus den Jahren 2020 und 2021 waren von 36 Isolaten 94% Carbapenem-resistent. *bla*_{OXA-23} wurde bei 34 Isolaten nachgewiesen, bei zehn Isolaten zusätzlich auch *bla*_{NDM-1}, was auch hier eine Kombination von *bla*_{OXA-23} und *bla*_{NDM-1} bedeutet [117]. Auch in einer früheren Studie aus Ägypten aus den Jahren 2013 und 2014 wurde unter 50 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten bei 86% der Isolate *bla*_{OXA-23} dokumentiert. Bei 8% der Isolate trat *bla*_{NDM-1} auf, gehäuft auch zusammen mit *bla*_{OXA-58} [27]. Auch hier zeigt sich eine Zunahme im Laufe der 2010er Jahre.

Zwischen 2016 und 2017 wurden 100 multiresistente *A. baumannii* Isolate aus verschiedenen Kliniken in Südafrika untersucht. Hiervon waren 81% resistent gegen Imipenem und 83% gegen Meropenem. Bei der genaueren Untersuchung von erworbenen Resistenzgenen wurde zwischen den zu etwa 80% gegen Carbapeneme resistenten Bakterienisolaten und den restlichen knapp 20% der Isolate mit anderen Resistenzprofilen leider nicht differenziert. 70% aller untersuchten Isolate waren *bla*_{OXA-23}-positiv. In jeweils 8% und 5% der Fälle wurden

*bla*_{OXA-58} und *bla*_{OXA-24} nachgewiesen. Auch MBLs wurden dokumentiert, IMP-1 wurde bei 4% der Isolate gefunden, VIM bei 3% und NDM-1 bei 2% [133].

Insgesamt decken sich die Ergebnisse kleinerer lokaler Studien mit denen aus unserer Sammlung im Sinne einer hohen Prävalenz von *bla*_{OXA-23}-positiven, Carbapenem-resistenten *A. baumannii* in Afrika. Auch das Vorkommen von MBLs ist gut dokumentiert. *Bla*_{OXA-58} scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen und findet sich lediglich vereinzelt.

Unter den 88 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus Asien und dem Mittleren Osten (Hong-Kong, Jordanien, Kuwait, Malaysia, Pakistan, Philippinen, Saudi-Arabien, Singapur, Süd-Korea, Taiwan, Thailand, Vietnam) wiesen 94% der Isolate *bla*_{OXA-23} und 6% *bla*_{OXA-72} auf, dabei waren bei einem Isolat *bla*_{OXA-23} und *bla*_{OXA-72} gemeinsam nachweisbar. Bei lediglich einem Isolat von den Philippinen wurde mit IMP-26 eine MBL nachgewiesen.

Bei einer kleineren Studiensammlung von 14 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten, die aus Afghanistan, dem Irak, Libyen und Syrien stammten, wurde bei allen vier afghanischen Isolaten *bla*_{OXA-23} nachgewiesen. Dies war ebenfalls bei den acht syrischen Isolaten zutreffend, hier wurde jedoch bei einigen Isolaten zusätzlich GES-11 nachgewiesen. Ein libysches Isolat war NDM-1-positiv und gehörte zu IC9, das andere trug *bla*_{OXA-23}. Bei einem Isolat aus dem Irak wurde *bla*_{OXA-58} dokumentiert [121].

Unter 135 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus Thailand war in einer landesweiten Untersuchung *bla*_{OXA-23} das vorherrschende Carbapenemasegen mit 93% der Fälle. 15% der Isolate trugen *bla*_{OXA-24} als Vertreter der *bla*_{OXA-40-like} Gruppe, hauptsächlich in Kombination mit *bla*_{OXA-23}. Ein kleiner Prozentsatz von 1,5% entfiel auf *bla*_{OXA-58}, jedoch trat dieses Gen immer mit *bla*_{OXA-23} kombiniert auf. NDM wurde nur in Kombination mit *bla*_{OXA-23} und/oder *bla*_{OXA-40} bei 4% der Isolate gefunden [122].

Im Jahr 2020 wurden im Südosten Chinas 256 Carbapenem-resistente *A. baumannii* aus klinischen Proben gesammelt. Auch hier waren 99% aller Isolate *bla*_{OXA-23}-positiv. Bei 1,5% der Isolate wurde KPC-2 detektiert [123], was in unserer Sammlung nicht nachweisbar war. Auch hier bestätigt sich die Prädominanz von *bla*_{OXA-23}-positiven *A. baumannii* Isolaten in asiatischen Ländern.

Die Verteilung von Carbapenemasegenen unter den 67 europäischen *A. baumannii* Isolaten unserer Sammlung (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Irland, Lettland, Litauen, Kroatien, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn) stellte sich etwas heterogener dar als die Verteilung in Afrika oder Asien. Hier waren nur 75% der *A. baumannii* Isolate *bla*_{OXA-23}-positiv. *Bla*_{OXA-40-like} machte 15 % aus, es kamen die Varianten *bla*_{OXA-24} und

*bla*_{OXA-72} vor. Nur drei Isolate (4%) trugen *bla*_{OXA-58-like} (*bla*_{OXA-58} und *bla*_{OXA-164}). Bei vier Isolaten aus Belgien, den Niederlanden und Italien (insgesamt 6%) wurde NDM-1 dokumentiert, bei der Hälfte in Kombination mit *bla*_{OXA-23}. Ein schwedisches Isolat trug zusätzlich zu *bla*_{OXA-72} GES-11. Eine durch IS*Aba*1 überexprimierte intrinsische *bla*_{OXA-51-like} wurde bei drei Isolaten gefunden.

In einer deutschen Studie von insgesamt 302 *A. baumannii* Isolaten aus den Jahren 2010, 2013, 2016 und 2019 waren 19% (56) der Isolate resistent gegen Meropenem und/oder Imipenem. Unter den Carbapenem-resistenten Isolaten wurde *bla*_{OXA-23-like} bei 51 von 56 (91%) Isolaten nachgewiesen. Drei Isolate trugen *bla*_{OXA-58-like}, zwei *bla*_{NDM-1}, und eines *bla*_{OXA-40-like}. Eine durch IS*Aba*1 überexprimierte intrinsische *bla*_{OXA-51-like} wurde bei einem Isolat nachgewiesen [134].

Bei einer kleineren Untersuchung von 11 südosteuropäischen Colistin- und Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten wiesen neun Isolate *bla*_{OXA-23} und die restlichen zwei *bla*_{OXA-40} auf [126]. In einer italienischen Übersichtsarbeit wurde ebenfalls die Vorherrschaft von *bla*_{OXA-23} unter Carbapenem-resistenten *A. baumannii* betont, wo einige Jahre zuvor noch *bla*_{OXA-58} das am häufigsten vertretenen Carbapenemasegen war [125].

Wie auch bei der molekularen Epidemiologie zeichnet sich bei der Verteilung von Carbapenemasegenen ein deutlicher Unterschied zwischen dem amerikanischen Kontinent auf der einen und Afrika, Asien und Europa auf der anderen Seite ab. Von den 76 lateinamerikanischen Isolaten (Argentinien, Brasilien, Chile, Guatemala, Kolumbien, Mexico, Panama, Venezuela) wurde die Carbapenem-Resistenz bei 62% der Isolate durch *bla*_{OXA-23-like} vermittelt, vorwiegend durch *bla*_{OXA-23}, bei sechs Isolaten aus Mexico durch die Variante *bla*_{OXA-239}. *Bla*_{OXA-40-like} war bei Isolaten aus Lateinamerika im internationalen Vergleich mit den anderen untersuchten Regionen mit 34% am häufigsten vertreten (*bla*_{OXA-72} und *bla*_{OXA-24}), *bla*_{OXA-58} wurde bei 3% der Isolate nachgewiesen. Bei einem Isolat wurde ausschließlich *bla*_{OXA-51-like} durch IS*Aba*1 überexprimiert und keine erworbenen Carbapenemasegene gefunden. Innerhalb unserer Sammlung konnten wir aus Lateinamerika keine MBLs dokumentieren.

Ein gehäuftes Vorkommen von *bla*_{OXA-239} bei *A. baumannii* Isolaten, die ST758^{Pas} aufwiesen und damit IC5 zugehörig sind, wurde bereits 2020 aus Lateinamerika berichtet [36]. Bei 126 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus Südamerika aus den Jahren 2013 und 2014 wurde bei einer deutlichen Mehrheit (97/126, 77%) der Isolate *bla*_{OXA-23} gefunden. Speziell in Ecuador waren jedoch 28 Isolate des ST15^{Pas} (IC4) und ein Isolat des ST97^{Pas} *bla*_{OXA-72} positiv [32]. Unter 100 argentinischen Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus dem Jahr 2016 wurde bei allen Isolaten *bla*_{OXA-23} dokumentiert [130].

Auch wenn *bla*_{OXA-23} aus Süd- und Lateinamerika als hauptsächlich vorkommendes Carbapenemasegen unter Carbapenem-resistenten *A. baumannii* berichtet wird, macht auch *bla*_{OXA-40-like} einen deutlichen Anteil aus, insbesondere im Vergleich mit Afrika, Asien und Europa. Ob dieser Anteil zugunsten von *bla*_{OXA-23} zukünftig schwinden wird, so wie es bei *bla*_{OXA-58} geschah, bleibt abzuwarten.

In unserer Sammlung wurden unter den lateinamerikanischen Isolaten keine MBLs gefunden. Ihr Vorkommen bei *A. baumannii* wird jedoch aus einigen Ländern Lateinamerikas wie zum Beispiel Argentinien, Brasilien, Peru und Venezuela berichtet [135–138].

Von den 53 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus Nordamerika (Kanada, USA) innerhalb unserer Sammlung wurde *bla*_{OXA-23-like} bei der Hälfte aller Isolate nachgewiesen, der niedrigste Wert im Vergleich mit den übrigen Regionen. Es handelte sich hierbei bis auf eine Ausnahme (*bla*_{OXA-225}) um *bla*_{OXA-23}. *Bla*_{OXA-40} wurde bei 30% der Isolate nachgewiesen (*bla*_{OXA-24} und *bla*_{OXA-72}). *Bla*_{OXA-237} als *bla*_{OXA-235-like}-Variante wurde zweimal gefunden. Mit weitem Abstand zu den anderen Regionen war die Carbapenem-Resistenz in 19% der Isolate durch eine durch *ISAbal1* überexprimierte intrinsische *bla*_{OXA-51-like} vermittelt.

Bei einer Studie von 92 Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten aus den USA aus den Jahren 2013 bis 2017 fiel die Verteilung sehr ähnlich aus. Auch hier machte *bla*_{OXA-23} etwa die Hälfte (49%) der nachgewiesenen Carbapenemasegene aus. Bei 21% der Isolate kam *bla*_{OXA-72} oder *bla*_{OXA-40} vor. *Bla*_{OXA-235} und *bla*_{OXA-237} wurden vereinzelt gefunden. Insgesamt wurde ein erworbenes Carbapenemasegen bei 73% der Isolate dokumentiert. Von überexprimierter *bla*_{OXA-51-like} in Kombination mit *ISAbal1* als Ursache der Carbapenem-Resistenz wurde hier nicht berichtet [128]. Es ist jedoch auffällig, dass bei etwa 27% der Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolate kein erworbenes Carbapenemasegen gefunden wurde. In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen lässt sich davon ausgehen, dass eine durch *ISAbal1* überexprimierte intrinsische *bla*_{OXA-51-like} bei Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten in Nordamerika eine deutlich größere Rolle spielt als im Rest der Welt.

Weltweit nahmen die Berichte über MBL-positive Carbapenem-resistente *A. baumannii* Isolate in den letzten Jahren zu. *Bla*_{NDM} wurde bei *A. baumannii* aus Afrika, Amerika, Asien und Europa berichtet [11,32,37,44–46,139]. Im Gegensatz dazu waren MBLs in unserer globalen Sammlung von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten mit 2,2% eher selten vertreten. Bei insgesamt 5 Isolaten jeweils aus Afrika (Südafrika) und Europa (Belgien, Niederlanden, Italien) fanden wir *bla*_{NDM} und bei einem einzigen Isolat von den Philippinen *bla*_{IMP}. Daten von *pathogenwatch* sprechen für einen etwas höheren Anteil von MBL-positiven *A. baumannii* weltweit mit 409 von 8.660 publizierten Genomen (4,7%). Hier sind die genauen

Rahmenbedingungen, unter denen die Isolate gesammelt und sequenziert wurden, insbesondere, ob Isolate aus Ausbrüchen mit eingeschlossen wurden, allerdings unbekannt und Verzerrungen durch die Einbeziehung von sehr eng verwandten Isolaten sind nicht auszuschließen.

Unter Isolaten des IC9 zeichnet sich im Vergleich zu den anderen ICs eine Tendenz zur Häufung von MBLs, insbesondere von NDM ab, dies zeigt sich sowohl in unserer Sammlung als auch in anderen Studien zu IC9-Isolaten [37,40].

Das Auftreten von *bla*_{NDM} bei *A. baumannii* wurde 2011 erstmalig berichtet [44–46,139]. Das Erscheinen dieser MBL bei *A. baumannii* markierte hier einen weiteren Meilenstein der besorgniserregenden Entwicklung der *A. baumannii* Population. Seit den ersten Berichten im Jahr 2011 nimmt die Berichterstattung über MBL, insbesondere NDM, bei *A. baumannii* stetig zu. Es ist möglich, dass NDM-positive *A. baumannii* aufgrund der Kombination aus seltenem Vorkommen zusammen mit einhergehender Besorgnis mit besonderem Interesse untersucht und im Sinne eines *publication bias* überproportional oft berichtet werden.

Diese Arbeit weist verschiedene Einschränkungen auf. Zunächst war das Ziel der Arbeit, eine Übersicht über die globale Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* in Hinblick auf molekulare Epidemiologie und das Vorkommen von Carbapenem-Resistenz vermittelnden Genen zu geben. Hierfür bedienten wir uns der Sammlung der T.E.S.T. Studie und wählten aus über 3000 dort als Carbapenem-resistent identifizierten *A. baumannii* Isolaten etwas mehr als 300 Isolate aus. Unsere Auswahl aus der T.E.S.T. Studie erfolgte zufällig, ohne die Eigenschaften der Isolate vorher zu kennen. Wäre die Wahl hier auf andere Isolate gefallen, wären leicht veränderte Ergebnisse insbesondere bei der Verteilung weniger weit verbreiteter ICs oder Carbapenemasegene möglich gewesen.

Es muss außerdem erwähnt werden, dass die T.E.S.T. Studie nicht dem Zweck dient, die Prävalenz von Carbapenem-resistenten *A. baumannii* in den eingeschlossenen Ländern abzubilden. Die Auswahl von Isolaten für unsere Arbeit erfolgte über die Einwohnerzahl der eingeschlossenen Länder, die allerdings nur etwa 25% der Weltbevölkerung abbilden. Große bevölkerungsreiche Länder wie China, Indien und Russland nahmen nicht an der T.E.S.T. Studie teil und auch der afrikanische Kontinent war nur durch einige wenige Staaten vertreten. Auch an der T.E.S.T. Studie orientiert erfolgte die Einteilung der Bakterienisolate in die unterschiedlichen Regionen Afrika, Asien und mittlerer Osten, Europa, Nord- und Lateinamerika. Da diese Einteilung nicht der allgemeingültigen Definition der Kontinente entspricht, kann dies an mancher Stelle irreführend sein.

Zusammengefasst legen unsere Daten nahe, dass die weltweite Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* durch mindestens neun global verbreitete klonale Linien vertreten wird, dies sind die etablierten internationalen Klone IC1 - IC8 sowie der hier erstmals beschriebene IC9. Weitere Studien lassen zudem den Schluss zu, dass es mindestens noch zwei weitere ICs, IC10 und IC11 gibt, denen retrospektiv auch zwei unserer Isolate zugeordnet werden konnten. Während IC2 mit Ausnahme von Lateinamerika weltweit unangefochten die größte Bedeutung hat, scheint sich IC1 im Vergleich zu früheren Untersuchungen eher auf dem Rückzug zu befinden und IC3, IC4, IC6 und IC8 spielen eher eine untergeordnete Rolle, sie kommen allerdings häufig als lokale bzw. regionale Besonderheit vor. Es bleibt abzuwarten, wie sich die erst kürzlich beschriebenen ICs 9-11 in Zukunft weiterentwickeln. Die am weitesten verbreitete Carbapenemase ist mit weitem Abstand die erworbene Oxacillinase OXA-23-like. Auf dem amerikanischen Kontinent ist auch OXA-40-like von Bedeutung. Insgesamt wird die weltweite Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* Isolate durch IC2-OXA-23 *A. baumannii* beherrscht.

Für die Zukunft bleibt zu erwarten, dass Globalisierung, Migration und Antibiotikaverbrauch weiter auf die Population Carbapenem-resistenter *A. baumannii* Einfluss nehmen werden. Dies wird für die Gesundheitssysteme weltweit eine besondere Herausforderung darstellen.

5. Literaturverzeichnis

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; **21**: 538–82.
2. Villar M, Cano ME, Gato E, et al. Epidemiologic and Clinical Impact of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection: A Reappraisal. *Medicine (Baltimore)* 2014; **93**: 202–10.
3. Doi Y, Murray G, Peleg A. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance—Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**: 085–98.
4. Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; **11**: 395–409.
5. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**: 318–27.
6. Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. OXA-143, a Novel Carbapenem-Hydrolyzing Class D β -Lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 5035–8.
7. Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. OXA-235, a Novel Class D β -Lactamase Involved in Resistance to Carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 2121–6.
8. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 826–36.
9. Merkier AK, Centrón D. blaOXA-51-type β -lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; **28**: 110–3.
10. Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*: Role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes. *FEMS Microbiol Lett* 2006; **258**: 72–7.
11. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life* 2011; **63**: 1061–7.
12. Moubareck C, Brémont S, Conroy M-C, Courvalin P, Lambert T. GES-11, a Novel Integron-Associated GES Variant in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 3579–81.
13. Robledo IE, Aquino EE, Santé MI, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 1354–7.
14. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant

- Acinetobacter baumannii clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 11–9.
15. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, et al. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1519–25.
 16. Van Dessel H, Dijkshoorn L, Van Der Reijden T, et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol* 2004; 155: 105–12.
 17. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 233–8.
 18. Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MAD, Wisplinghoff H, Rodríguez-Valera F. Development of a Multilocus Sequence Typing Scheme for Characterization of Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4382–90.
 19. Diancourt L, Passet V, Nemec A, Dijkshoorn L, Brisse S. The Population Structure of *Acinetobacter baumannii*: Expanding Multiresistant Clones from an Ancestral Susceptible Genetic Pool. *PLoS ONE* 2010; 5: e10034.
 20. Tomaschek F, Higgins PG, Stefanik D, Wisplinghoff H, Seifert H. Head-to-Head Comparison of Two Multi-Locus Sequence Typing (MLST) Schemes for Characterization of *Acinetobacter baumannii* Outbreak and Sporadic Isolates. *PLOS ONE* 2016; 11: e0153014.
 21. Zander E, Nemec A, Seifert H, Higgins PG. Association between β -Lactamase-Encoding bla OXA-51 Variants and DiversiLab Rep-PCR-Based Typing of *Acinetobacter baumannii* Isolates. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1900–4.
 22. Doughty EL, Liu H, Moran RA, et al. Endemicity and diversification of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Lancet Reg Health - West Pac* 2023; 37: 100780.
 23. Castillo-Ramírez S, Graña-Miraglia L. Inaccurate Multilocus Sequence Typing of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 186–7.
 24. Li T, Yang Y, Yan R, et al. Comparing core-genome MLST with PFGE and MLST for cluster analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist* 2022; 30: 148–51.
 25. Higgins PG, Prior K, Harmsen D, Seifert H. Development and evaluation of a core genome multilocus typing scheme for whole-genome sequence-based typing of *Acinetobacter baumannii*. *PLOS ONE* 2017; 12: e0179228.
 26. Eigenbrod T, Reuter S, Gross A, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using WGS revealed missed transmission events in Germany from 2012–15. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 3473–80.

27. El Bannah AMS, Nawar NN, Hassan RMM, Salem STB. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Care Hospital in Egypt: Clonal Spread of bla OXA-23. *Microb Drug Resist* 2018; 24: 269–77.
28. Warner WA, Kuang SN, Hernandez R, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from two hospital outbreaks in Los Angeles County, California, USA. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 194.
29. Seifert H, Blondeau J, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators (2014–2016) among key WHO ‘priority pathogens’ and longitudinal assessment (2004–2016) of antimicrobial resistance: a report from the T.E.S.T. study. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 474–84.
30. Ning N, Liu X, Bao C, et al. Molecular epidemiology of bla OXA-23 -producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a single institution over a 65-month period in north China. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 14.
31. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genomics* 2019; 5. DOI:10.1099/mgen.0.000306.
32. Rodríguez CH, Balderrama Yarhui N, Nastro M, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Med Microbiol* 2016; 65: 1088–91.
33. Opazo-Capurro A, San Martín I, Quezada-Aguiluz M, et al. Evolutionary dynamics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* circulating in Chilean hospitals. *Infect Genet Evol* 2019; 73: 93–7.
34. Da Silva KE, Maciel WG, Croda J, et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. *PLOS ONE* 2018; 13: e0209367.
35. Cerezales M, Xanthopoulou K, Wille J, et al. *Acinetobacter baumannii* analysis by core genome multi-locus sequence typing in two hospitals in Bolivia: endemicity of international clone 7 isolates (CC25). *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 844–9.
36. Graña-Miraglia L, Evans BA, López-Jácome LE, et al. Origin of OXA-23 Variant OXA-239 from a Recently Emerged Lineage of *Acinetobacter baumannii* International Clone V. *mSphere* 2020; 5: e00801-19.
37. Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, et al. First report of blaNDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* isolated in Lebanon from civilians wounded during the Syrian war. *Int J Infect Dis* 2014; 21: 21–3.
38. Al-Hamad A, Pal T, Leskafi H, et al. Molecular characterization of clinical and

- environmental carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a hospital of the Eastern Region of Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 2020; 13: 632–6.
39. Jaidane N, Naas T, Oueslati S, et al. Whole-genome sequencing of NDM-1-producing ST85 *Acinetobacter baumannii* isolates from Tunisia. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 916–21.
 40. Fernández-Cuenca F, Pérez-Palacios P, Galán-Sánchez F, et al. First identification of blaNDM-1 carbapenemase in blaOXA-94-producing *Acinetobacter baumannii* ST85 in Spain. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2020; 38: 11–5.
 41. Liakopoulos A, Miriagou V, Katsifas EA, et al. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece, 2010 to 2011. *Eurosurveillance* 2012; 17
 42. D'Arezzo S, Principe L, Capone A, Petrosillo N, Petrucca A, Visca P. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 54–61.
 43. Wu W, He Y, Lu J, Lu Y, Wu J, Liu Y. Transition of blaOXA-58-like to blaOXA-23-like in *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates in Southern China: An 8-Year Study. *PLOS ONE* 2015; 10: e0137174.
 44. Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, Yu Y. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1255–9.
 45. Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, et al. Molecular characterization of blaNDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1998–2001.
 46. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1260–2.
 47. Wyres KL, Cahill SM, Holt KE, Hall RM, Kenyon JJ. Identification of *Acinetobacter baumannii* loci for capsular polysaccharide (KL) and lipooligosaccharide outer core (OCL) synthesis in genome assemblies using curated reference databases compatible with Kaptive. *Microb Genomics* 2020; 6. DOI:10.1099/mgen.0.000339.
 48. Higgins PG, Lehmann M, Wisplinghoff H, Seifert H. gyrB Multiplex PCR To Differentiate between *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter Genomic Species 3*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4592–4.
 49. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by Detection of the bla OXA-51-like Carbapenemase Gene Intrinsic to This Species. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2974–6.
 50. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm

- and Its Applications to Single-Cell Sequencing. *J Comput Biol* 2012; 19: 455–77.
51. Croucher NJ, Page AJ, Connor TR, et al. Rapid phylogenetic analysis of large samples of recombinant bacterial whole genome sequences using Gubbins. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: e15–e15.
 52. Stamatakis A. RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. *Bioinformatics* 2014; 30: 1312–3.
 53. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics* 2014; 30: 2068–9.
 54. Page AJ, Cummins CA, Hunt M, et al. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics* 2015; 31: 3691–3.
 55. Letunic I, Bork P. Interactive Tree Of Life v2: online annotation and display of phylogenetic trees made easy. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: W475–8.
 56. Hadfield J, Croucher NJ, Goater RJ, Abudahab K, Aanensen DM, Harris SR. Phandango: an interactive viewer for bacterial population genomics. *Bioinformatics* 2018; 34: 292–3.
 57. Lam MMC, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nat Commun* 2021; 12: 4188.
 58. Biniossek L, Gerson S, Xanthopoulou K, Zander E, Kaase M, Seifert H, Higgins PG. 2016. Novel Multiplex PCR for detection of the most prevalent carbapenemase genes in Gram-negative bacteria within Germany. 68th Annual Meeting of German Society of Hygiene and Microbiology (DGHM), Ulm, Germany 2016; Abstract 013/DVV
 59. Zankari E, Hasman H, Cosentino S, et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2640–4.

Die Quellen 1 – 59 bilden das gemeinsame Literaturverzeichnis der vorliegenden Arbeit und der Publikation ab, es folgt das separate Literaturverzeichnis dieser Arbeit.

60. Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2015; 370: 20140080.
61. CDC, Antibiotic Resistance: A Global Threat, 2018.
<https://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/stories/ar-global-threat.html>
(zuletzt abgerufen am 05.05.2022)
62. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12.

63. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Res Int* 2016; 2016: 1–8.
64. Shlaes DM, Bradford PA. Antibiotics—From There to Where? *Pathog Immun* 2018; 3: 19.
65. Morris FC, Dexter C, Kostoulas X, Uddin MI, Peleg AY. The Mechanisms of Disease Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol* 2019; 10: 1601.
66. Sarshar M, Behzadi P, Scribano D, Palamara AT, Ambrosi C. *Acinetobacter baumannii*: An Ancient Commensal with Weapons of a Pathogen. *Pathogens* 2021; 10: 387.
67. Nemeč, A. Classification and nomenclature of species in the genus *Acinetobacter*. <https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/10/Classification.pdf> (Zuletzt abgerufen am 30.11.2023)
68. Baumann P. Isolation of *Acinetobacter* from Soil and Water. *J Bacteriol* 1968; 96: 39–42.
69. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 409–47.
70. Griffith ME, Ceremuga JM, Ellis MW, Guymon CH, Hospenthal DR, Murray CK. *Acinetobacter* Skin Colonization of US Army Soldiers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 659–61.
71. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii* : evolution of a global pathogen. *Pathog Dis* 2014; 71: 292–301.
72. Henriksen SD. *Moraxella*, *acinetobacter*, and the mimeae. *Bacteriological reviews* 1937; 37: 522-561.
73. Brisou J, Prevot AR. Etudes de systematique bacterienne. X. Revision des especes réunies dans le genere *Achromobacter*. *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* 1954, 86:722-728.
74. Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY. A Study of the *Moraxella* Group II. Oxidative-negative Species (Genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol* 1968; 95: 1520–41.
75. Lessel EF. Subcommittee on nomenclature of *Moraxella* and allied bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol* 1971; 21: 213-214.
76. Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 939–51.
77. Bouvet PJM, Grimont, PA. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *International*

- Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 1986, 36: 228-240.
78. Bouvet PJM, Jeanjean S. Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. *Res Microbiol* 1989; 140: 291–9.
 79. Nishimura Y, Ino T, Iizuka H. *Acinetobacter radioresistens* sp. nov. isolated from cotton and soil. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1988; 38: 209-211.
 80. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect* 2012; 64: 282–90.
 81. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, Vila J, Roca I. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1097–103.
 82. Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, Sedo O, Brisse S, Higgins PG. *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2015; 65: 934–942.
 83. Cerqueira GM, Peleg AY. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life* 2011; 63: 1055–60.
 84. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 857–68.
 85. Wagenvoort J, De Brauwier E, Toenbreker H, Van Der Linden C. Epidemic *Acinetobacter baumannii* Strain with MRSA-Like Behaviour Carried by Healthcare Staff. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 326–7.
 86. Lemos EV, De La Hoz FP, Einarson TR, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 416–23.
 87. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11:134.
 88. Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection – an emerging threat to human health. *IUBMB Life* 2011; 63: 1048–54.
 89. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus* Complex Infection in the US Military Health Care System Associated with Military Operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1577–84.
 90. Sebeny PJ, Riddle MS, Petersen K. *Acinetobacter baumannii* Skin and Soft-Tissue Infection Associated with War Trauma. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 444–9.
 91. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial

- Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309–17.
92. WHO. WHO COVID-19 dashboard. <https://covid19.who.int>. (zuletzt abgerufen am 22.10.23)
 93. Langford BJ, So M, Simeonova M, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2023; 4: e179–91.
 94. Rangel K, Chagas TPG, De-Simone SG. *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2021; 10: 1006.
 95. AliMohammadi A, Chezani-sharahi N, Hezaveh ZA, Abbasi E, Shariati A, Ghaznavi-Rad E. The significant role of Carbapenems-resistant *Acinetobacter Baumannii* in mortality rate of patients with COVID-19. *Vacunas* 2023; 24: 13–8.
 96. Langford BJ, Soucy J-PR, Leung V, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29: 302–9.
 97. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020; 98: 442-442A.
 98. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *J Infect Public Health* 2023; 16: 320–31.
 99. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2022
DOI:10.15620/cdc:117915.
 100. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–81.
 101. Piperaki E-T, Tzouvelekis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 951–7.
 102. Kempf M, Rolain J-M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 105–14.
 103. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 79–84.
 104. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–

2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1–14.
105. Suetens C, Latour K, Kärki T, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* 2018; 23. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516.
106. Robert Koch-Institut. Resistenzstatistik. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. (Zuletzt abgerufen am 22.10.23)
107. Chhatwal P, Ebadi E, Schwab F, et al. Epidemiology and infection control of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* at a German university hospital: a retrospective study of 5 years (2015–2019). *BMC Infect Dis* 2021; 21: 1196.
108. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*: 2017, 25. Auflage. Köln: Thomas Karow, 2016.
109. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969–76.
110. Evans BA, Amyes SGB. OXA β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 241–63.
111. Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2020; 37: 1049–64.
112. Valcke YJ, Rosseel MT, Pauwels RA, Bogaert MG, Van Der Straeten ME. Penetration of ampicillin and sulbactam in the lower airways during respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 958–62.
113. Yang Y, Xu Q, Li T, et al. OXA-23 Is a Prevalent Mechanism Contributing to Sulbactam Resistance in Diverse *Acinetobacter baumannii* Clinical Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e01676-18.
114. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e02142-21.
115. Morrissey I, Olesky M, Hawser S, et al. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01699-19.
116. Al-Hassan L, Elbadawi H, Osman E, et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* From Khartoum State, Sudan. *Front Microbiol*

- 2021; 12: 628736.
117. Sánchez-Urtaza S, Ocampo-Sosa A, Molins-Bengoetxea A, et al. Molecular characterization of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Alexandria, Egypt. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1208046.
 118. Odih EE, Oaikhena AO, Underwood A, et al. High Genetic Diversity of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Recovered in Nigerian Hospitals in 2016 to 2020. *mSphere* 2023; 8: e00098-23.
 119. Anane A Y, Apalata T, Vasaikar S, Okuthe GE, Songca S. Prevalence and molecular analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the extra-hospital environment in Mthatha, South Africa. *Braz J Infect Dis* 2019; 23: 371–80.
 120. Hassan RM, Salem ST, Hassan SIM, Hegab AS, Elkholy YS. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Egyptian patients. *PLOS ONE* 2021; 16: e0251508.
 121. Higgins PG, Hagen RM, Kreikemeyer B, et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from Northern Africa and the Middle East. *Antibiotics* 2021; 10: 291.
 122. Khuntayaporn P, Kanathum P, Houngsaitong J, Montakantikul P, Thirapanmethee K, Chomnawang MT. Predominance of international clone 2 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Thailand: a nationwide study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021; 20: 19.
 123. Liu C, Chen K, Wu Y, et al. Epidemiological and genetic characteristics of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains collected countrywide from hospital intensive care units (ICUs) in China. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11: 1730–41.
 124. Nemeč A, Krizová 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: 484–9.
 125. Zarrilli R, Bagattini M, Migliaccio A. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Italy. *Ann Ig Med Prev E COMUNITÀ* 2021. DOI:10.7416/ai.2020.2395.
 126. Goic-Barisic I, Music MS, Drcelic M, et al. Molecular characterisation of colistin and carbapenem-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Southeast Europe. *J Glob Antimicrob Resist* 2023; 33: 26–30.
 127. López M, Álvarez-Fraga L, Gato E, et al. Genome Sequence of a Clinical Strain of *Acinetobacter baumannii* Belonging to the ST79/PFGE-HUI-1 Clone Lacking the

- AdeABC (Resistance-Nodulation-Cell Division-Type) Efflux Pump. *Genome Announc* 2016; 4: e00962-16.
128. McKay SL, Vlachos N, Daniels JB, et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the United States, 2013–2017. *Microb Drug Resist* 2022; 28: 645–53.
 129. Brito BP, Koong J, Wozniak A, et al. Genomic Analysis of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Recovered from Chilean Hospitals Reveals Lineages Specific to South America and Multiple Routes for Acquisition of Antibiotic Resistance Genes. *Microbiol Spectr* 2022; 10: e02463-22.
 130. H. Rodríguez C, Nastro M, A. Flores S, et al. Epidemiología molecular de aislados de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenems en Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2019; 51: 247–50.
 131. Xanthopoulou K, Urrutikoetxea-Gutiérrez M, Vidal-García M, et al. First Report of New Delhi Metallo- β -Lactamase-6 (NDM-6) in a Clinical *Acinetobacter baumannii* Isolate From Northern Spain. *Front Microbiol* 2020; 11: 589253.
 132. Hansen F, Porsbo LJ, Frandsen TH, et al. Characterisation of carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolates from danish patients 2014–2021: detection of a new international clone – IC11. *Int J Antimicrob Agents* 2023; 62: 106866.
 133. Anane YA, Apalata T, Vasaikar S, Okuthe GE, Songca S. Molecular Detection of Carbapenemase-Encoding Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates in South Africa. *Int J Microbiol* 2020; 2020: 1–10.
 134. Wohlfarth E, Kresken M, Higgins PG, et al. The evolution of carbapenem resistance determinants and major epidemiological lineages among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Germany, 2010-2019. *Int J Antimicrob Agents* 2022; 60: 106689.
 135. Adams MD, Pasteran F, Traglia GM, et al. Distinct Mechanisms of Dissemination of NDM-1 Metallo- β -Lactamase in *Acinetobacter* Species in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00324-20.
 136. Pillonetto M, Arend L, Vespero EC, et al. First Report of NDM-1-Producing *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 25 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7592–4.
 137. Rocha C, Bernal M, Canal E, et al. First Report of New Delhi Metallo- β -Lactamase Carbapenemase–Producing *Acinetobacter baumannii* in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 100: 529–31.
 138. Gomez-Gamboa L, Barrios-Camacho H, Duran-Bedolla J, et al. Molecular and genetic characterization of carbapenemase-producing bacteria in Venezuela. *J Chemother*

- 2019; 31: 349–53.
139. Espinal P, Fugazza G, López Y, et al. Dissemination of an NDM-2-Producing *Acinetobacter baumannii* Clone in an Israeli Rehabilitation Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5396–8.
 140. Vijayakumar S, Mathur P, Kapil A, et al. Molecular characterization & epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* collected across India. *Indian J Med Res* 2019; 149: 240.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AFLP	Methode Amplified Fragment Length Polymorphism
<i>bla</i> _{OXA}	Eine Oxacillinase codierendes Betalaktamase-Gen
CDC	Centres for Disease Control and Prevention, USA
cgMLST	core genome multilocus sequence typing
COPD	chronic obstruktive pulmonary disease
IC	International Clone
ISAb _a 1	Insertion sequence 1 von <i>A. baumannii</i>
MALDI-ToF	matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight
MBL	Metallo-β-Laktamase
OCL	outer core locus
OXA	Oxacillinase
PBP	Penicillin-bindende-Proteine
PCR	polymerase chain reaction
repPCR	Repetitive-element PCR
ST ^{Ox}	Sequence Type nach dem Oxford Schema
ST ^{Pas}	Sequence Type nach dem Pasteur Schema
T.E.S.T	Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial
WGS	whole genome sequencing
WHO	world health organisation

6.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Figure 1A	Global phylogeny of <i>A. baumannii</i>	Publikation S. 3
Figure 1B	Geographical distribution of ICs	Publikation S. 3
Figure 2	Phylogeny of IC2	Publikation S. 4
Figure 3	Distribution of carbapenemases	Publikation S. 5
Figure 4	View of IC5	Publikation S. 7
Figure 5	View of IC9	Publikation S. 8
Table 1	Geographical distribution of <i>A. baumannii</i> clonal lineages	Pub.S. 4
Tabelle A	Oxacillinasen von <i>A. baumannii</i>	Seite 20

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teile der Ergebnisse wurden mit dem Einverständnis von Herrn Prof. Seifert 2018 auf der 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Madrid, 2019 auf der 29th ECCMID in Amsterdam und auf dem DZIF Annual Meeting 2018 in Heidelberg als Poster vorveröffentlicht.

Carbapenemase-encoding genes in *Acinetobacter baumannii* - results from a worldwide surveillance study

ePoster mini oral sessions, presentation number O0442, 28th ECCMID, 2018 Madrid

Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates between 2012 and 2016 – results from a worldwide surveillance study

Poster P3, DZIF annual meeting, 2018 Heidelberg

Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and identification of the novel international clone IC9 - results from a worldwide surveillance study (2012 - 2016)

Paper Poster Session, abstract ID 3123, 29th ECCMID, 2019 Amsterdam

H. Seifert
Köln, 06.03.24

C. Müller
Köln, 03.03.24