

ACINETOBACTER

Nozioni fondamentali. PARTE I

Autore: Dottor Arcangelo DELFINO

ACINETOBACTER

NOZIONI FONDAMENTALI

Autore: Arcangelo Delfino
Responsabile Unità Operativa
“Prevenzione Infezioni Ospedaliere”

DRAFT

Febbraio 2016

INDICE

CAPITOLO 1 – PARTE INTRODUTTIVA		pag. 6
1	PRESENTAZIONE	pag. 7
2	PREMESSE	pag. 8
3	AZIONI CHIAVE	pag. 9
4	ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI	pag. 10
5	GLOSSARIO	pag. 11

CAPITOLO 2 – ASPETTI GENERALI		pag. 16
1	INFORMAZIONI GENERALI	pag. 17
2	SISTEMATICA	pag. 19
3	TASSONOMIA	pag. 21
	A. Aspetti storici della tassonomia	pag. 21
	B. Stato tassonomico attuale	pag. 25
4	DELINEAZIONE DELLE SPECIE	pag. 29
5	BIOTIPIZZAZIONE DELLA SPECIE A. BAUMANNII	pag. 31
6	SPECIE CLINICAMENTE RILEVANTI	pag. 32
7	SUDDIVISIONE IN A. BAUMANNII / NON BAUMANNII	pag. 35

CAPITOLO 3 – ASPETTI MICROBIOLOGICI		pag. 36
1	CARATTERISTICHE GENERALI	pag. 37
2	CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE - FUNZIONALI	pag. 39
	A. Forma	pag. 39
	B. Dimensioni	pag. 39
	C. Spore	pag. 39
	D. Capsula	pag. 39
	E. Tossine	pag. 40
	F. Mobilità / Motilità	pag. 40
3	CARATTERISTICHE TINTORIALI	pag. 41
4	CARATTERISTICHE COLTURALI	pag. 41
	A. Acinetobacter baumannii	pag. 42
	B. Acinetobacter ursingii	pag. 42
5	CARATTERISTICHE ENZIMATICHE E BIOCHIMICHE	pag. 42
	A. Acinetobacter baumannii	pag. 43
	B. Acinetobacter ursingii	pag. 43
6	IDENTIFICAZIONE	pag. 43
	A. Identificazione di genere	pag. 44
	B. Identificazione di specie	pag. 44
7	ISOLAMENTO DA CAMPIONI CLINICI	pag. 46
	A. Modalità di richiesta	pag. 46
	B. Standard da utilizzare per gli esami	pag. 46
	C. Standard per le risposte	pag. 47

CAPITOLO 4 – ASPETTI EPIDEMIOLOGICI		pag. 48
1	ECOLOGIA	pag. 49
	A. Commensalismo	pag. 49
	B. Opportunismo	pag. 49
	C. Colonizzazione	pag. 49
	D. Biofilm	pag. 51
	E. Habitat	pag. 51
	F. Serbatoio	pag. 52
	G. Sorgente (o fonte)	pag. 53
	H. Contesti assistenziali interessati	pag. 54
	I. Specie isolate dall'uomo	pag. 55

2	TEMPO DI SOPRAVVIVENZA	pag. 56
3	PERIODO D'INCUBAZIONE	pag. 57
4	DISSEMINAZIONE	pag. 58
	A. Ospiti	pag. 58
	B. Zoonosi	pag. 58
	C. Vettori	pag. 59
	D. Porte d'ingresso	pag. 59
	E. Siti d'infezione	pag. 59
	F. Materiali biologici infettanti	pag. 59
5	RAPPORTO PARASSITA-OSPITE	pag. 60
	A. Patogenicità	pag. 60
	B. Virulenza	pag. 60
	C. Carica infettante /Infettività	pag. 62
	D. Contagiosità	pag. 62
	E. Letalità	pag. 62
6	FREQUENZA DEGLI ISOLATI E PRINCIPALI RESISTENZE	pag. 63
	A. Dati nazionali (riferiti solo alle ICU)	pag. 63
	B. Dati europei	pag. 71
7	FATTORI DI RISCHIO	pag. 77
	A. Legati al paziente	pag. 78
	B. Legati all'assistenza	pag. 79

CAPITOLO 5 – TRASMISSIONE		pag. 80
1	MODALITÀ DI TRASMISSIONE	pag. 81
2	TRASMISSIONE INTRA-OSPEDALIERA DI ACINETOBACTER	pag. 83
3	TRASMISSIONE INTER-OSPEDALIERA DI ACINETOBACTER	pag. 84

CAPITOLO 6 – RESISTENZA AGLI ANTIMICROBICI		pag. 85
1	MECCANISMO D'AZIONE DEI DIVERSI GRUPPI DI ANTIBIOTICI	pag. 86
2	CRITERI DI MULTI-RESISTENZA DI ACINETOBACTER	pag. 87
3	GRADO DI MULTI-RESISTENZA DI ACINETBACTER	pag. 90
4	MECCANISMI DI RESISTENZA	pag. 92
5	LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI	pag. 93
6	MECCANISMI MOLECOLARI DELLA RESISTENZA	pag. 94

FONTI CONSULTATE		pag. 95
-------------------------	--	----------------

PARTE PRIMA

DRAFT

CAPITOLO 1
Parte Introduttiva

DRAFT

1. PRESENTAZIONE

Questo documento è stato realizzato nel quadro delle attività previste dal programma dell'Unità Operativa "Prevenzione Infezioni Ospedaliere", per l'anno 2016.

Per la sua elaborazione, si è tenuto conto in particolare delle *Linee guida APIC* del 2010, delle *Linee guida* della regione Friuli Venezia Giulia del 2014 e di un certo numero di schede tecniche e protocolli, riguardanti il batterio e concepiti da singole realtà sanitarie o scientifiche locali, sia nazionali che estere.

Giova qui ricordare, che non esistono dei documenti, redatti da parte di *Organizzazioni internazionali e nazionali* di rilievo, che affrontino in maniera completa ed esaustiva la problematica della gestione dell'infezione da *Acinetobacter*.

In particolare, per quanto concerne le *Organizzazioni internazionali*, va sottolineato, che WHO/WPRO ha pubblicato, nel 2010, una scheda informativa di sole due pagine¹, mentre non risulta, che sia stato redatto alcuno specifico documento da parte dell' *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

Per quanto riguarda invece le *Organizzazioni nazionali* di rilievo, non si evince, che ci sia stata alcuna specifica pubblicazione da parte del *Ministero della Salute*, dell'*Istituto Superiore di Sanità* (ISS) o del *Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie* (CCM).

Ed infine, per quanto attiene, invece, le *Organizzazioni estere* più accreditate ed - in particolare - quelle statunitensi, occorre dire, che i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) si sono limitati a pubblicare, di fatto, una scheda informativa di sole 2 pagine.²

L'unica istituzione estera, che si è occupata della specifica problematica dell'*Acinetobacter*, in maniera abbastanza dettagliata ed articolata, è stata la statunitense *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology* (APIC), che ha dedicato in sostanza all'*Acinetobacter baumannii* un documento di ben 58 pagine.³

D'altra parte, neppure per quanto concerne la *normativa europea*, sembrerebbero esistere specifici documenti, concernenti l'infezione da batteri appartenenti al genere *Acinetobacter*.

Per quanto concerne la *normativa nazionale*, va sottolineato, che è stata unicamente emanata una circolare, nel 2003, da parte dell'allora Ministero della Sanità.⁴

Tutte queste considerazioni sono valse da incitamento, per l'elaborazione di un documento di facile consultazione ed utilizzabile nell'ottica della realizzazione di eventuali linee operative/protocolli da condividere ed applicare nel contesto della specifica realtà aziendale.

¹ WHO - Western Pacific Region, Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB), Fact sheet, 1 November 2010. http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20101102/en/ .

² CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, Page last reviewed: November 24, 2010; Page last updated: November 24, 2010.

³ APIC, Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings, 2010.

⁴ Ministero della Sanità, Circolare N.400.3/113.3/6390 del 15 dicembre 2003 recante in oggetto « INFEZIONI NOSOCOMIALI DA *Acinetobacter baumannii* NEL NORD DELLA FRANCIA ».

2. PREMESSE

L'infezione da *Acinetobacter* spp. costituisce un importante problema sanitario, specie in ambito ospedaliero, per la capacità del batterio di causare focolai epidemici, difficili da controllare, e di provocare *forme gravi* di malattia e talora *decessi* a carico dei soggetti maggiormente vulnerabili.

La gestione delle infezioni da *Acinetobacter* spp. rappresenta pertanto una grande sfida per i sistemi sanitari e per gli operatori sanitari e, al contempo, una problematica di una complessità tale da richiedere sia un approccio di tipo multidisciplinare che uno spazio ben più ampio di quello che gli viene in queste pagine tributato.

D'altra parte, la mancanza di apposite *linee guida e/o procedure* aziendali, per la gestione dei casi di colonizzazione e di infezione da *Acinetobacter* spp. e l'esigenza di specifici protocolli assistenziali (da contestualizzare alle strutture/servizi aziendali) costituiscono importanti elementi di criticità, da tenere in debita considerazione.

Il presente documento non pretende di avere un carattere esaustivo, ma vuol rappresentare un iniziale contributo dell'Unità Operativa "*Prevenzione Infezioni Ospedaliere*", per la formulazione di eventuali linee guida/protocolli operativi finalizzati al controllo delle infezioni/colonizzazioni da *Acinetobacter* spp.

Tenuto conto della attuale situazione epidemiologica, che è caratterizzata da un continuo incremento del numero totale dei casi di infezione di *Acinetobacter* spp. su scala mondiale e della percentuale dei casi che si propagano in ambito assistenziale (specie nel contesto nosocomiale ed, in particolare, nelle unità di terapia intensiva), appare evidente la necessità di affrontare l'intera problematica in maniera sistematica, dotando gli operatori sanitari di adeguati strumenti preventivi e di controllo, opportunamente condivisi e validati dal CICA aziendale.

Quanto sopra, nel riconoscimento della centralità di una *corretta ed attenta antibiotico-terapia*, specie in considerazione dell'attuale mancanza di *appositi vaccini* (per la prevenzione primaria dei casi di infezione) e nella consapevolezza dell'importanza del ruolo giocato dalle misure di controllo, specie alla luce dell'evidente incertezza terapeutica, dovuta al costante incremento della *farmaco-resistenza*.

Da qui l'indispensabilità della puntuale applicazione, sia delle *precauzioni standard*, che delle *precauzioni aggiuntive*, richieste in base alle diverse modalità di trasmissione di *Acinetobacter* spp.

Dette *precauzioni aggiuntive* consistono sia nelle *precauzioni da contatto* (per le forme di infezione interessanti il sangue, le vie urinarie e tutte le altre forme di infezione trasmissibili per contatto) che nelle *precauzioni per droplets-goccioline* (per tutte le forme di infezione interessanti le vie aeree e per quelle condizioni patologiche in cui si può verificare una manifesta esfoliazione cutanea con immissione nell'aria di scaglie cornee contaminate dal batterio).

Risulta peraltro necessario, in presenza di *focolai epidemici*, garantire l'*isolamento efficace* dei casi, attraverso il riconoscimento dei diversi *serbatoi* e delle distinte *fonti di infezione* e l'individuazione precoce dei nuovi *casi* e la sorveglianza dei relativi *contatti* e la sistematica applicazione della globalità delle singole misure precauzionali richieste.

3. AZIONI CHIAVE

➤ Distinguere fra paziente colonizzato e paziente infetto.
➤ Adottare le <i>precauzioni standard</i> e <i>aggiuntive</i> (da contatto e da droplet/goccioline).
➤ Pulire e disinfettare le superfici.
➤ Trattare solo il paziente con infezione confermata.
➤ Prevedere una modalità di segnalazione rapida per i ceppi di <i>A. baumannii MDR</i> , da includere nel sistema di segnalazione rapida dei microrganismi sentinella/alert.
➤ Condividere le informazioni e le decisioni.

DRAFT

4. ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	SIGNIFICATO	FONTE
AB	<i>Acinetobacter baumannii</i>	-
AMR	Antimicrobial resistance	5
BGN	Bacilles à Gram négatif (Bacilli Gram negativi)	Quebec
BGNRC	Bacilli Gram-Negativi Resistenti ai Carbapenemi	Quebec
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	5
CICA	Comitato per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza	-
CIO	Comitato Infezioni Ospedaliere	1
CFU	Unità Formante Colonie	6
CPO	Carbapenemase-Producing Organisms	5
CRE	Carbapenem-resistant enterobacteriaceae	3
DPI	Dispositivi di Protezione Individuale	2
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network	5
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	5
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network	
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase (extended-spectrum beta-lactamase)	2, 3, 5
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	1
FFP	Filtrante Facciale di Protezione.	3
HAI	healthcare-associated infection	5
ICU	intensive care unit	5
MDR	Multi Drug Resistant	1
MDRO	Multidrug-Resistant Organisms (organismi multi farmaco resistenti)	2
MDRAB	Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	WHO
MDI	Multidrug intermediate (ad antibioticoresistenza intermedia)	4
MDS	Multidrug-susceptible (antibiotico sensibile)	4
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus Aureus</i> (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>) (Stafilococco Aureo resistente alla Meticillina)	2, 5
MIC	Minima Concentrazione Inibente	1
PVC	Cloruro di polivinile	1
RSA	Residenza Sanitaria Assistenziale	1
SDD	Decontaminazione Selettiva del tratto Digerente	1
sp.	sp. = Abbreviazione di specie	3
spp.	l'insieme delle specie (appartenenti allo stesso genere)	-
TESSy	The European Surveillance System	5
VISA	Vancomycin-intermediate <i>S. aureus</i>	3
VRE	Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (vancomycin-resistant enterococchi) (<i>Enterococco Vancomicina Resistente</i>)	2, 3, 5
WHO	World Health Organization	5

LEGENDA

- (1) = Regione Friuli Venezia, Indicazioni per la Gestione delle Infezioni da *Acinetobacter baumannii*, ottobre 2014.
- (2) = AO S.Croce e Carle - Cuneo, Gestione del paziente con infezione/colonizzazione da germi multiresistenti, 21-08-2013.
- (3) = Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, *Gestione del paziente colonizzato infetto da microrganismi multifarmaco-resistenti (MDRO)*, luglio 2014.
- (4) = Azienda Ospedaliera S. Camillo - Forlanini, *Procedure e istruzioni operative in caso di isolamenti colturali di *Acinetobacter baumannii* nelle Terapie Intensive e nelle Aree Critiche sottoposte a monitoraggio microbiologico*, 20.03.2009.
- (5) AMRSC, National Surveillance and Reporting of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage for Human Health in Australia (Project AMRAU), June 2013.
- Quebec = Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), *Surveillance provinciale des bacilles à Gram négatif producteurs de carbapénémases au Québec*, Protocole, Version 1.1, Avril 2014.
- (6) Consiglio dell'Unione Europea, Direttiva 2005/25/CE del consiglio del 14 marzo 2005 che modifica l'allegato VI della direttiva 91/414/CEE per quanto riguarda i prodotti fitosanitari contenenti microrganismi.

5. GLOSSARIO

TERMINE	SIGNIFICATO	FONTE
AGENTE EZIOLOGICO	Microrganismo capace di provocare una malattia infettiva, dotato quindi di caratteristiche di patogenicità.	6
ANTIBIOSI	Associazione antagonista fra due o più specie in cui una è influenzata sfavorevolmente dalle sostanze prodotte dall'altra (ad esempio dalla produzione di tossine).	8
ANTIGENE	Qualsiasi sostanza che, dopo essere stata posta in contatto con cellule idonee, induce uno stato di sensibilità e/o una risposta immunitaria dopo un periodo di latenza (giorni o settimane) e che reagisce in modo dimostrabile con anticorpi e/o cellule immunitarie del soggetto sensibilizzato in vivo o in vitro.	8
ANTIMICROBICO	Per agenti antimicrobici o per antimicrobici si intendono sostanze presenti in natura, semisintetiche o sintetiche che presentano attività antimicrobica (uccidono o inibiscono lo sviluppo dei microrganismi). Gli antimicrobici comprendono: <ul style="list-style-type: none"> ❑ antibiotici, ossia sostanze prodotte o derivate da microrganismi, e ❑ anticoccidi, ossia sostanze attive contro i coccidi, parassiti protozoi unicellulari. 	8
CAMPO DI VARIAZIONE (RANGE)	Misura di dispersione che indica la differenza tra l'osservazione più grande e l'osservazione più piccola.	6
CASO INDICE	Caso di malattia infettiva e contagiosa che insorge per primo nell'ambito di un gruppo di soggetti esposti e suscettibili.	6
CEPPO O STIPITE	Isolato o gruppo di isolati che esibiscono caratteristiche fenotipiche e/o genotipiche peculiari tali da renderlo distinguibile da altri isolati dello stesso genere e specie. Un ceppo è un sottogruppo descrittivo di una specie.	6
CHEMIOTERAPICO	Qualunque prodotto di sintesi ad azione antimicrobica specifica e selettiva.	6
CLONI	Isolati indistinguibili da ogni altro attraverso una varietà di test genetici (es. elettroforesi pulsata o determinazione del ribotipo) o che sono così simili da presumere che siano derivati da un progenitore comune attraverso la replicazione o la trasmissione da un ospite all'altro o dall'ambiente ad un ospite.	6
COLONIZZAZIONE	Presenza di un microrganismo sulla superficie o all'interno dell'ospite, con moltiplicazione dello stesso, che diventa parte della flora microbica, ma senza manifestazioni cliniche o reazioni immunitarie rilevabili al momento dell'isolamento. Il microrganismo colonizzante diventa parte della flora microbica residente dell'ospite.	6
	Proliferazione e persistenza di un microrganismo in un ambiente, come per esempio superfici esterne (epidermide) o interne del corpo (intestino, polmoni). Perché sussista una colonizzazione, il microrganismo deve persistere almeno per un periodo più lungo rispetto a quello previsto in un organo specifico. La popolazione di microrganismi può calare, ma ad un ritmo inferiore rispetto alla normale eliminazione; si può trattare di una popolazione stabile o di una popolazione in crescita. La colonizzazione può essere effettuata da microrganismi innocui e utili o da microrganismi patogeni. La possibile comparsa di effetti non è indicata.	8
COLTURA CELLULARE	« coltura cellulare: il risultato della crescita in vitro di cellule derivate da organismi pluricellulari ».	(7 a)
CONTAGIO	Meccanismo con il quale ogni malattia infettiva si trasmette. È il passaggio di un microrganismo da una persona ad un'altra o da un animale ad una persona. Si può anche verificare un contagio nella stessa persona, per passaggio di microrganismi da un distretto ad un altro (autocontagio). Si distingue un	6

	contagio diretto e un contagio indiretto.	
CONTAGIOSITÀ	Capacità di un microrganismo di essere trasmesso da una persona all'altra. Viene misurata dalla proporzione dei soggetti venuti a contatto con un determinato microrganismo patogeno e la totalità dei soggetti esposti al medesimo patogeno.	6
CONTAMINAZIONE	Presenza di microrganismi su materiale inanimato, o sulla superficie corporea senza che vi sia attività moltiplicativa, invasione dei tessuti e reazione immunitaria.	6
	Presenza di un agente potenzialmente infettivo su di una superficie, su di un materiale o in un fluido.	9
CONTATTO	Persona (o animale) che in seguito ad associazione con una persona (o un animale) infetta abbia avuto la possibilità di contagiarsi.	6
CONTROLLO DELLE MALATTIE INFETTIVE	Riduzione progressiva dell'incidenza delle malattie grazie ad un programma di prevenzione organizzato. La fase successiva al controllo di una malattia è la sua eliminazione, in cui non si osservano più casi in tutto il territorio, pur essendo ancora presenti serbatoi di infezione. L'eradicazione della malattia presuppone non soltanto la scomparsa della malattia ma anche dell'agente eziologico.	6
DISPOSITIVO DI PROTEZIONE INDIVIDUALE	«1. Si intende per dispositivo di protezione individuale, di seguito denominato «DPI», qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro, nonché ogni complemento o accessorio destinato a tale scopo. »	(7b)
DISPOSITIVO MONOUSO	Dispositivo medico da usare una sola volta e da eliminare.	6
DROPLETS	Goccioline di saliva o secreto dell'albero respiratorio della dimensione > 5 micron	3
EPIDEMIA	Incremento del numero dei casi rispetto ai casi attesi in un periodo ristretto di tempo	2
	Una incidenza, più alta del solito, di un organismo, di un'infezione o di una malattia in una data popolazione in un determinato periodo di tempo.	9
FARMACO RESISTENZA	Ridotta o assente risposta di un organismo, di una malattia o di un tessuto all'efficacia attesa di un farmaco (chemioterapico, antimicrobico o antibiotico).	6
FILTRANTE FACCIALE DI PROTEZIONE	Dispositivo di protezione individuale pluriuso classificato in base al potere filtrante dell'aria inspirata : P1 = 78 %; P2 = 92 %; P3 = 98 %.	3
FLORA MICROBICA RESIDENTE	Microrganismi che vengono costantemente isolati dalla cute della maggior parte delle persone. Sono considerati "residenti" e non vengono rimossi facilmente dallo sfregamento meccanico. Essi si moltiplicano sulla cute invadendo anche strati cornei profondi, i bulbi piliferi ed i dotti delle ghiandole cutanee.	6
FOCOLAIO DI MDR	Un aumento dell'incidenza dei casi di Mdr Ab in un contesto sanitario al di sopra del livello endemico, o un gruppo di nuovi casi di MDR Ab che sono epidemiologicamente collegati.	9
IMMUNOCOMPROMESSO	Incapace di sviluppare una normale risposta immunitaria.	6
INCIDENZA	vedi <i>Tasso di incidenza</i>	-
INCIDENZA DI MDR AB	Numero di nuovi casi di colonizzazione o di infezione da MDR Ab identificati in una specifica popolazione in un dato periodo di tempo. I nuovi casi possono essere definiti come quelli che si verificano dopo tre o più giorni, dall'ammissione nella struttura.	9
INFETTIVITÀ	Capacità di un microrganismo di penetrare in un organismo ospite e di moltiplicarsi determinando una infezione. L'infettività viene misurata dalla proporzione di soggetti che presentano una infezione causata da un determinato microrganismo patogeno sulla totalità dei soggetti contagiati dal medesimo patogeno.	6
	Caratteristiche di un microrganismo che gli consentono di	8

	infettare un ospite sensibile.	
INFETTIVO	Capace di trasmettere un'infezione.	8
INFEZIONE	Moltiplicazione di un microrganismo patogeno o patogeno opportunisto nei tessuti dell'ospite senza manifestazioni cliniche, ma con reazione immunitaria rilevabile.	6
	Introduzione o ingresso di un microrganismo patogeno in un ospite sensibile; a prescindere dal fatto che causi o no effetti patologici o malattia. L'organismo deve penetrare nel corpo dell'ospite, generalmente le cellule, ed essere in grado di riprodursi formando nuove unità infettive. La semplice ingestione di un patogeno non comporta un'infezione.	8
INVASIONE	Ingresso di un microrganismo nel corpo dell'ospite (per esempio, la penetrazione effettiva dell'integumento, delle cellule epiteliali intestinali, ecc.). L' "invasività primaria" è una prerogativa dei microrganismi patogeni.	8
ISOLATO	Una popolazione di cellule microbiche in coltura pura, derivanti da una colonia isolata su una singola piastra caratterizzata a livello della specie.	6
MICRORGANISMO	Qualsiasi entità microbiologica, cellulare o meno, in grado di riprodursi o trasferire materiale genetico.	(7c)
MICRORGANISMO COMMENSALE	Microrganismo che vive abitualmente sulle superfici cutanee e mucose dell'uomo e degli animali senza arrecare danno all'ospite.	6
MICRORGANISMO PATOGENO	Microrganismo capace di penetrare nell'ospite, superando le normali barriere difensive, moltiplicarsi e produrre danno.	6
MICRORGANISMO RESIDENTE	Microrganismo abitualmente presente in un distretto dell'organismo, di norma non patogeno.	6
MICRORGANISMO SAPROFITA	Microrganismo che vive nell'ambiente (aria, acqua, suolo).	6
MICRORGANISMO TRANSITORIO	Microrganismo che di solito non fa parte della flora microbica abituale di un distretto dell'organismo.	6
MOLTIPLICAZIONE	Attitudine di un microrganismo a riprodursi e ad aumentare di numero durante un'infezione.	8
MORBILITÀ	Rapporto centesimale fra le giornate di malattia (assenza dal lavoro per malattia) ed il numero di giornate di lavoro effettuate dal gruppo sul quale si pratica l'indagine.	6
NICCHIA ECOLOGICA	Posizione unica occupata nell'ambiente da una specie particolare, intesa in termini di spazio fisico effettivo occupato e di funzione svolta nell'ambito della comunità o dell'ecosistema.	
NOTIFICA DI MALATTIA	Atto con il quale il medico curante informa obbligatoriamente l'autorità sanitaria del verificarsi di un caso di malattia infettiva. L'elenco delle malattie infettive soggette a notifica è definito e periodicamente aggiornato con Decreto del Ministero della Salute	6
OGGETTO DI INFEZIONE	Soggetto sano, recettivo (non immune) all'infezione. Fanno eccezione le infezioni ospedaliere nelle quali l'oggetto dell'infezione è un malato, degente in ospedale, spesso immunodepresso.	6
OPPORTUNISTA PATOGENO	Microrganismo in grado di produrre danni solo in particolari condizioni favorevoli o predisponenti. Tali condizioni si riscontrano, tipicamente, in soggetti con compromissione del sistema immunitario. Classici opportunisti patogeni sono microrganismi del genere: <i>Candida</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> .	6
OSPITE	Un animale (compreso l'uomo) o una pianta che ospita o nutre un altro organismo (parassita).	8
PATOGENICITÀ	Capacità, geneticamente determinata, di un microrganismo di causare una malattia infettiva. Viene misurata dalla proporzione di soggetti nei quali si manifesta un danno causato da un determinato microrganismo patogeno e la totalità dei soggetti infettati dal medesimo patogeno.	6
	L'attitudine di un microrganismo a causare malattia e/o danni all'ospite. Molti patogeni provocano la malattia mediante una	8

	combinazione di: i) tossicità e invasività o ii) tossicità e capacità di colonizzazione. Alcuni patogeni invasivi, tuttavia, causano la malattia in seguito alla reazione anormale del sistema di difesa dell'ospite.	
PATOGENO OPPORTUNISTA	Vedi <i>Opportunista Patogeno</i>	-
PERIODO DI INCUBAZIONE	Periodo di tempo che intercorre tra il contagio e l'insorgenza dei sintomi con riferimento ad una data malattia infettiva	6
PORTATORE	Organismo umano o animale che, pur non presentando manifestazioni morbose, alberga nel proprio organismo ed elimina microrganismi patogeni in attività moltiplicativa. Si distinguono quattro gruppi di portatori: portatori sani, precoci, convalescenti, cronici. Il <i>portatore sano</i> ospita nel proprio organismo un microrganismo patogeno in moltiplicazione, senza manifestare soggettivamente od oggettivamente segni della relativa malattia infettiva. Il <i>portatore precoce</i> elimina l'agente eziologico durante la fase di incubazione della malattia. Il <i>portatore convalescente</i> elimina l'agente eziologico durante il periodo di convalescenza. Il <i>portatore cronico</i> continua ad eliminare l'agente eziologico per molto tempo (anni, decenni) dopo la guarigione clinica. Nella catena epidemiologica i portatori sono più pericolosi dei malati in quanto quasi sempre ignoti circolano liberamente nella comunità propagando l'agente eziologico. Vengono identificati con la sorgente di infezione, ma qualcuno preferisce identificarli come veicoli animati di infezione.	6
PRECAUZIONI STANDARD	Misure per il controllo delle infezioni mirate a ridurre il rischio di trasmissione di microrganismi da sorgenti di infezioni individuate negli ospedali. Le precauzioni sono applicate a tutti i pazienti senza considerare la loro diagnosi o lo stato presunto di infezione o colonizzazione	2
PRECAUZIONI DA CONTATTO	Misure per il controllo delle infezioni mirate a ridurre il rischio di passaggio di microrganismi che sono trasmessi da contatto diretto o indiretto con il paziente o l'ambiente circostante.	2
PRECAUZIONI DA DROPLETS (ovvero <i>Precauzioni per la trasmissione attraverso goccioline</i>)	Misure per il controllo delle infezioni mirate a ridurre il rischio di passaggio di microrganismi che sono trasmessi tramite goccioline con diametro superiore ai 5 µm, dal paziente colonizzato/infetto nelle vie respiratorie.	2
	Precauzioni da utilizzare in aggiunta alle precauzioni standard, per pazienti noti o sospetti di essere infetti da microrganismi trasmessi da goccioline del diametro superiore a 5 micron (che possono essere generate da un paziente, durante la tosse, gli starnuti, la conversazione o l'esecuzione di procedure).	6
PREVALENZA	Rapporto tra numero di casi e numero di componenti la popolazione considerata in un determinato istante. Si tratta di una proporzione per cui il suo valore può essere compreso tra 0 (nessun caso nella popolazione) ed 1 (tutti malati in quel momento), ovvero tra 0% e 100%.	6
PREVALENZA DI MDR AB	Il numero complessivo di pazienti con colonizzazione o infezione da MDR Ab in una data popolazione in uno specifico momento di tempo.	9
PREVENZIONE	Insieme di misure che hanno lo scopo di difendere qualunque forma di vita, umana, animale o vegetale, individuale o collettiva, contro eventi patogeni.	6
	In ambito lavorativo: la "prevenzione" è definita dall'art. 2 lett. n) del D. Lgs. 81/2008 come: « <i>il complesso delle disposizioni o misure necessarie anche secondo la particolarità del lavoro, l'esperienza e la tecnica, per evitare o diminuire i rischi professionali nel rispetto della salute della popolazione e dell'integrità dell'ambiente esterno</i> ».	(7d)
RANGE	Vedi <i>Campo di variazione</i>	-
SERBATOIO	La specie animale o vegetale, o il substrato inanimato, in cui l'agente patogeno ha il suo habitat naturale e da cui può essere trasmesso ad ospiti recettivi.	6
	Qualsiasi superficie animata o inanimata su cui un agente	9

	infettivo può sopravvivere, diventando una fonte di trasmissione ad un ospite sensibile.	
SORGENTE	Primo anello della catena epidemiologica delle malattie infettive. Nelle malattie infettive contagiose specifiche la sorgente di infezione è l'uomo o l'animale malato, i suoi escreti, i suoi secreti, i suoi prodotti, in quanto contengono l'agente eziologico vivo e virulento. Per prodotti si intendono parti del corpo o il cadavere. Nelle infezioni ospedaliere la sorgente di infezione spesso è rappresentata dal personale sanitario, che è sano. Non sempre sono in gioco microrganismi patogeni ma, spesso, patogeni opportunisti.	6
SPECIFICITÀ DELL'OSPITE	Le diverse specie ospiti che possono essere colonizzate da una specie o da un ceppo microbico. Un microrganismo con specificità dell'ospite colonizza o produce effetti nocivi su una o solo su un ristretto numero di specie ospiti. Un microrganismo senza specificità dell'ospite può colonizzare o produrre effetti nocivi su un'ampia gamma di specie ospiti differenti.	8
UNITÀ DEGENTE	Si intende per Unità degente l'insieme del letto del paziente ricoverato e di tutti gli arredi, le apparecchiature, i dispositivi e le superfici a frequente contatto che lo circondano.	3
TASSO DI INCIDENZA	Numero di nuovi eventi, o casi di una specifica malattia, diviso il numero di persone in una popolazione a rischio durante un determinato periodo di tempo.	6
UNITÀ FORMANTE COLONIA	Una o più cellule che crescono fino a formare una singola colonia visibile.	-
VETTORE DI INFEZIONE	Organismo vivente (in genere insetti) che dopo aver assunto l'agente eziologico di una malattia infettiva dalla sorgente, lo disperde nell'ambiente o lo inocula direttamente in un organismo sano.	6
VIRULENZA	Grado di patogenicità di un microrganismo come indicato dalla percentuale di casi mortali e/o dalla sua abilità di invadere i tessuti dell'ospite. Viene misurata sperimentalmente dalla dose media letale (DL50) o dalla dose infettiva media (DI50).	6
	Misurazione del grado di attitudine di un microrganismo a causare una malattia, indicato dalla gravità della malattia indotta. Misura della dose (dimensione dell'inoculo) necessaria per causare un determinato grado di patogenicità. In ambito sperimentale viene misurata con la dose letale media (DL50) o la dose infettiva media (DI50).	8

LEGENDA

(2) = AO S.Croce e Carle - Cuneo, Gestione del paziente con infezione/colonizzazione da germi multiresistenti, 21-08-2013.

(3) = Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, *Gestione del paziente colonizzato infetto da microrganismi multifarmaco-resistenti (MDRO)*, luglio 2014.

(6) Finzi G, Aparo U.L. et al., *Governo e gestione dell'igiene nelle strutture sanitarie*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2006.

(7 a) = D. Lgs. 81/2008, art. 267, comma 1c.

(7 b) = D. Lgs. 81/2008, art.74, comma 1.

(7 c) = D. Lgs. 81/2008, art.267, comma 1b.

(7 d) = D. Lgs. 81/2008, art. 2, lettera n).

(8) = Consiglio dell'Unione Europea, Direttiva 2005/25/CE del consiglio del 14 marzo 2005 che modifica l'allegato VI della direttiva 91/414/CEE per quanto riguarda i prodotti fitosanitari contenenti microrganismi.

(9) = APIC, Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings, 2010.

CAPITOLO 2

Aspetti Generali

DRAFT

1. INFORMAZIONI GENERALI

Acinetobacter spp. fa parte delle specie di bacilli Gram-Negativi, che sono maggiormente diffuse nelle strutture sanitarie, assieme a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Stenotrophomonas maltophilia* e ad alcune specie appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae* (quali *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ed *Enterobacter cloacae*).⁵

La sua capacità di sopravvivere nell'ambiente ospedaliero e la sua capacità di persistere per lunghi periodi di tempo sulle superfici - sia animate che inanimate - fanno sì, che questo germe sia all'origine di frequenti infezioni associate all'assistenza sanitaria, spesso evolventi in focolai epidemici.⁶

Il genere *Acinetobacter* spp. è costituito da un gruppo di batteri, Gram-negativi, comunemente riscontrabili nel suolo e nell'acqua.^{7,8}

Tali batteri sono dei *cocco-bacilli*, *aerobi stretti*, *non fermentanti*, *catalasi-positivi*, *ossidasi-positivi* ed immobili.⁹

In realtà, le specie di *Acinetobacter*, che sono in grado di causare malattia nell'uomo, sono numerose ed *Acinetobacter baumannii* rappresenta - di fatto - solo una delle tante specie di *Acinetobacter*, che possono causare malattia negli esseri umani.¹⁰

D'altra parte, *Acinetobacter baumannii* equivale alla specie più rappresentativa del genere, essendo responsabile - da sola - di circa l'80% delle infezioni segnalate.^{11,12,13,14}

Il contesto maggiormente interessato dalla comparsa di *focolai* di infezioni da *Acinetobacter* spp., è costituito dalle unità di terapia intensiva e da altre unità di cura, che ospitano pazienti molto gravi (quali, ad esempio, i centri per la cura di pazienti ustionati).¹⁵

Viceversa, le infezioni causate da *Acinetobacter* spp. si verificano, assai di rado, in *ambito comunitario* e, cioè, al di fuori del contesto delle strutture sanitarie assistenziali.¹⁶

Per quanto concerne la *propensione* a sviluppare farmaco-resistenza ed, in particolare, antibiotico-resistenza, va sottolineato che *Acinetobacter* spp. sembra essere particolarmente incline ad acquisire del materiale genetico da parte di altri organismi e quindi a sviluppare rapidamente *farmaco-resistenza*.¹⁷

⁵ Agence de la santé publique du Canada (ASPC), *Lignes directrices: Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans tous les établissements de soins de santé Bacille Gram négatif résistant aux carbapénèmes*, 2010.

⁶ Manchanda V., Sanchaita S., Singh N.P., Multidrug resistant *Acinetobacter*, J Global Infect Dis 2010; 2:291-304.

⁷ WHO - Western Pacific Region, *op.cit.*

⁸ CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op.cit.*

⁹ Hernández Torres A., García Vázquez E., Yagüe G., Gómez Gómez J., *Acinetobacter baumannii* multiresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas, Rev Esp Quimioter 2010; 23(1): 12-19, 2010.

¹⁰ Camp C., Tatum O. L., A Review of *Acinetobacter baumannii* as a Highly Successful Pathogen in Times of War, Lab Med, Vol. 41, N.11, November 2010.

¹¹ Hernández Torres A., *op. cit.*

¹² WHO - Western Pacific Region, *op.cit.*

¹³ CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op.cit.*

¹⁴ Camp C., Tatum O. L., *op.cit.*

¹⁵ CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op.cit.*

¹⁶ idem

¹⁷ WHO - Western Pacific Region, *op.cit.*

In realtà, *Acinetobacter baumannii* multi-resistente (MDRAB) è da considerare un vero e proprio *patogeno emergente*, in ambito sanitario e soprattutto nelle unità di terapia intensiva.¹⁸

Acinetobacter può vivere sulla *cute* ed è in grado di *sopravvivere nell'ambiente*, per diversi giorni.¹⁹

Acinetobacter può anche *colonizzare* un paziente o “*vivere*” in un paziente, senza tuttavia causare infezioni o sintomi, in particolare in corrispondenza di *ferite aperte* o in corrispondenza dei *siti di tracheostomia*.^{20, 21}

Attualmente, secondo alcuni autorevoli autori, tra cui Euzéby e Nemec, sono ascrivibili al genere quantomeno **41 specie**.

D'altra parte, a tutt'oggi, si registra la mancanza di un *metodo rapido ed affidabile di assegnazione* dei nuovi isolati alle singole specie genomiche.²²

All'interno del **genere**, esistono **quattro specie**, caratterizzate dall'aver una strettissima interrelazione e che sono difficilmente distinguibili l'una dall'altra, mediante il solo impiego dei test fenotipici.²³

Tali specie sono, per l'appunto:

- ❑ *Acinetobacter calcoaceticus* (Specie genomica o gruppo DNA 1),
- ❑ *Acinetobacter baumannii* (Specie genomica o gruppo DNA 2),
- ❑ *Acinetobacter* specie genomica 3,
- ❑ *Acinetobacter* specie genomica 13TU.

In altre parole, i **Gruppi 1, 2, 3 e 13TU**, hanno dimostrato di avere un rapporto strettissimo tra loro, così da esser stati definiti da alcuni team di ricercatori come **Complesso *A. calcoaceticus* - *A. baumannii***.²⁴

Dette specie sono state raggruppate tra loro, nell'ambito del **Complesso *A. calcoaceticus* - *A. baumannii*** o, più semplicemente, **Complesso *A. baumannii***.²⁵

In realtà, questo *raggruppamento o consorzio di specie*, secondo alcuni (i quali tendono ad assimilarlo ad *A. baumannii*), è responsabile dell'80 % delle infezioni causate da *Acinetobacter spp*²⁶ e, in effetti, già nel 2004, i CDC avevano affermato, che la specie *A. baumannii* è, di fatto, responsabile, da sola, di circa l'80% di tutte le infezioni.²⁷

¹⁸ WHO - Western Pacific Region, *op.cit.*

¹⁹ idem

²⁰ idem

²¹ CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op.cit.*

²² Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *Acinetobacter spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features*, in *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 9, N. 2, Apr. 1996.

²³ Manchanda V., *op. cit.* [Among these species, *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter genomic species 3*, and *Acinetobacter genomic species 13TU*, have an extremely close relationship and are difficult to distinguish from each other by phenotypic tests alone.]

²⁴ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

²⁵ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.* [*Acinetobacter baumannii* ed i suoi parenti stretti, la *Specie Genomica 3* e la *Specie Genomica 13TU*, formano quello che viene chiamato “Complesso *A. baumannii*”. Queste sono le *tre specie* di maggiore importanza clinica, causanti la grande maggioranza di infezioni da *Acinetobacter*, ma che non possono essere oggettivamente differenziate attraverso l'impiego di esami diagnostici di routine. Esse vengono spesso indicate, in letteratura, soltanto come *A. baumannii*, salvo che non vengano indicate diversamente.]

²⁶ Manchanda V., *op. cit.* [This group accounts for 80% of the clinical infections caused by *Acinetobacter spp.*]

²⁷ Camp C., Tatum O. L., *op.cit.*

2. SISTEMATICA

Il genere *Acinetobacter* appartiene alla famiglia delle *Moraxellaceae*, dell'Ordine *Pseudomonadales*, appartenente a sua volta alla Classe *Gammaproteobacteria*.

TABELLA 1. Classificazione scientifica del genere *Acinetobacter*
(secondo Euzéby J.P.)²⁸

Dominio	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordine	Pseudomonadales
Famiglia	Moraxellaceae
Genere	<i>Acinetobacter</i>

Ordine degli *Pseudomonadales*

L'ordine appartiene al phylum *Proteobacteria*, classe *Gammaproteobacteria*.

Esso comprende due famiglie: *Moraxellaceae* e *Pseudomonadaceae*.

Riportiamo, di seguito, alcuni dati estrapolati dalla *List of prokaryotic names with standing in nomenclature*:

<i>Pseudomonadales</i>	Orla-Jensen, 1921 : <i>ordo</i> .
Type order of the class	☒ <i>Gammaproteobacteria</i> : Garrity et al. 2005.
Type genus:	☒ <i>Pseudomonas</i> : Migula 1894 (Approved Lists 1980).
Etymology:	N.L. fem. n. <i>Pseudomonas</i> , type genus of the order; suff. -ales, ending denoting an order; N.L. fem. pl. n. <i>Pseudomonadales</i> , the <i>Pseudomonas</i> order.
References:	SKERMAN (V.B.D.), MCGOWAN (V.) and SNEATH (P.H.A.) (editors): Approved Lists of Bacterial Names. Int. J. Syst. Bacteriol., 1980, 30, 225-420 (Approved Lists of Bacterial Names in IJSEM Online - Approved Lists of Bacterial Names Amended edition). [ORLA-JENSEN (S.): The main lines of the natural system. Journal of Bacteriology, 1921, 6, 263-273.]

Famiglia delle *Moraxellaceae*

Secondo Euzéby, la famiglia delle *Moraxellaceae* comprende 8 generi :

1	<i>Acinetobacter</i>
2	<i>Alkanindiges</i>
3	<i>Branhamella</i>
4	<i>Enhydrobacter</i>
5	<i>Moraxella</i>
6	<i>Paraperlucidibaca</i>
7	<i>Perlucidibaca</i>
8	<i>Psychrobacter</i>

²⁸ Euzéby J.P., *List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN)*, page loads since 18 June 2015.

Genere (Genus) *Acinetobacter*

La denominazione attuale del genere *Acinetobacter* è stata proposta da Brisou e Prevot, nel 1954.

Il genere *Acinetobacter* spp. comprende, secondo Euzéby, almeno 41 specie classificate.

TABELLA 2. Elenco delle specie appartenenti al genere *Acinetobacter*
(secondo Euzéby J.P.)²⁹

1	<i>Acinetobacter apis</i>	Kim et al. 2014, sp. nov.
2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Bouvet and Grimont 1986, sp. nov.
3	<i>Acinetobacter baylyi</i>	Carr et al. 2003, sp. nov.
4	<i>Acinetobacter beijerinckii</i>	Nemec et al. 2009, sp. nov.
5	<i>Acinetobacter bereziniae</i>	Nemec et al. 2010, sp. nov.
6	<i>Acinetobacter bohemicus</i>	Krizova et al. 2015, sp. nov.
7	<i>Acinetobacter boissieri</i>	Álvarez-Pérez et al. 2013, sp. nov.
8	<i>Acinetobacter bouvetii</i>	Carr et al. 2003, sp. nov.
9	<i>Acinetobacter brisouii</i>	Anandham et al. 2011, sp. nov.
10	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(Beijerinck 1911) Baumann et al. 1968 (Approved Lists 1980), species.
11	<i>Acinetobacter gandensis</i>	Smet et al. 2014, sp. nov.
12	<i>Acinetobacter gerneri</i>	Carr et al. 2003, sp. Nov.
13	<i>Acinetobacter grimontii</i>	Carr et al. 2003, sp. nov.
14	<i>Acinetobacter guangdongensis</i>	Feng et al. 2014, sp. nov.
15	<i>Acinetobacter guillouiae</i>	Nemec et al. 2010, sp. nov.
16	<i>Acinetobacter gyllenbergii</i>	Nemec et al. 2009, sp. nov.
17	<i>Acinetobacter harbinensis</i>	Li et al. 2014, sp. nov.
18	<i>Acinetobacter haemolyticus</i> .	(ex Stenzel and Mannheim 1963) Bouvet and Grimont 1986, nom. rev., comb. nov
19	<i>Acinetobacter indicus</i>	Malhotra et al. 2012, sp. nov.
20	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	Bouvet and Grimont 1986, sp. nov.
21	<i>Acinetobacter junii</i>	Bouvet and Grimont 1986, sp. nov.
22	<i>Acinetobacter kookii</i>	Choi et al. 2013, sp. nov.
23	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	(Audureau 1940) Brisou and Prévot 1954 (Approved Lists 1980), species.
24	<i>Acinetobacter nectaris</i>	Álvarez-Pérez et al. 2013, sp. nov.
25	<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	Nemec et al. 2011, sp. nov.
26	<i>Acinetobacter pakistanensis</i>	Abbas et al. 2015, sp. nov.
27	<i>Acinetobacter parvus</i>	Nemec et al. 2003, sp. nov.
28	<i>Acinetobacter pittii</i>	Nemec et al. 2011, sp. nov.
29	<i>Acinetobacter puyangensis</i>	Li et al. 2013, sp. nov.
30	<i>Acinetobacter qingfengensis</i>	Li et al. 2014, sp. nov.
31	<i>Acinetobacter radioresistens</i>	Nishimura et al. 1988, sp. nov.
32	<i>Acinetobacter rudis</i>	Vaz-Moreira et al. 2011, sp. nov.
33	<i>Acinetobacter schindleri</i>	Nemec et al. 2001, sp. nov.
34	<i>Acinetobacter seifertii</i>	Nemec et al. 2015, sp. nov.
35	<i>Acinetobacter soli</i>	Kim et al. 2009, sp. nov.
36	<i>Acinetobacter tandoii</i>	Carr et al. 2003, sp. nov.
37	<i>Acinetobacter tjernbergiae</i>	Carr et al. 2003, sp. nov.
38	<i>Acinetobacter towneri</i>	Carr et al. 2003, sp. nov.
39	<i>Acinetobacter ursingii</i>	Nemec et al. 2001, sp. nov.
40	<i>Acinetobacter variabilis</i>	Krizova et al. 2015, sp. nov.
41	<i>Acinetobacter venetianus</i>	Vanechoutte et al. 2009 ex Di Cello et al. 1997, sp. nov.

²⁹ Euzéby J.P., *op. cit.*

3. TASSONOMIA

Come abbiamo già detto, il genere *Acinetobacter* appartiene alla famiglia delle *Moraxellaceae*.³⁰

Esso presenta, in sostanza, una grande disomogeneità ed è attualmente costituito da oltre 40 specie.

Le ibridazioni DNA-DNA hanno permesso di individuare vari *gruppi di ibridazione*, all'interno del genere, ma il genere presenta - di fatto - una grande eterogeneità e, in futuro non molto lontano, diverse specie potrebbero venire assegnate a generi diversi da quello dell'*Acinetobacter*.³¹

Nel corso degli ultimi anni, la tassonomia ha registrato dei progressi enormi ed il numero delle specie, attualmente assegnate al genere *Acinetobacter*, è nettamente cresciuto, ammontando - secondo Euzéby ed anche Nemeč - ad **almeno 41 specie**.

La tassonomia del genere *Acinetobacter* è oltremodo complessa e la sua riorganizzazione, avviata nel 1986, da Bouvet e Grimont, è tuttora in corso.³²

I batteri attualmente classificati, quali membri appartenenti al genere *Acinetobacter*, hanno subito, in realtà, una lunga storia di modifiche tassonomiche.³³

A testimonianza delle difficoltà connesse alle problematiche della tassonomia, cercheremo di illustrare le più importanti tappe storiche della tassonomia dell'*Acinetobacter*.

A. ASPETTI STORICI DELLA TASSONOMIA

Secondo Euzéby e la maggior parte delle fonti consultate, le origini del genere *Acinetobacter* risalgono ai primi anni del XX secolo, ed esattamente al 1911, anno in cui **Martinus Willelm Beijerinck**, un microbiologo olandese, descrisse un microrganismo, che chiamò *Micrococcus calcoaceticus* e che isolò dal suolo, arricchito con un medium contenente acetato di calcio.³⁴

Nel 1911, di fatto, Beijerinck, scoprì un batterio aerobico, gram-negativo, non fermentante, che oggi qualifichiamo come appartenente al genere *Acinetobacter*³⁵ e corrispondente alla specie attualmente denominata *Acinetobacter calcoaceticus*.³⁶

Tuttavia secondo Lederman W., la prima descrizione di questo microrganismo andrebbe attribuita al tedesco **W. Von Lingelsheim**, che, nel 1908, pubblicò in una rivista scientifica, un articolo concernente quello che indicò come *Diplococcus mucosus nova specie*, e viceversa Beijerinck avrebbe descritto, soltanto tre anni dopo, quello che oggi indichiamo come *Acinetobacter calcoaceticus*.³⁷

³⁰ CTCB/Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, dr Catherine Delmas, Laboratoire de Bactériologie Hygiène, CHU Toulouse, Emis le 14 mai 2008, [http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20baumanii%20\(Edition%202008\).pdf](http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20baumanii%20(Edition%202008).pdf) .

³¹ idem

³² idem

³³ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

³⁴ Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁵ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.*

³⁶ Lederman W., *Una historia personal de las bacterias*, RIL editores, 2007.

³⁷ idem

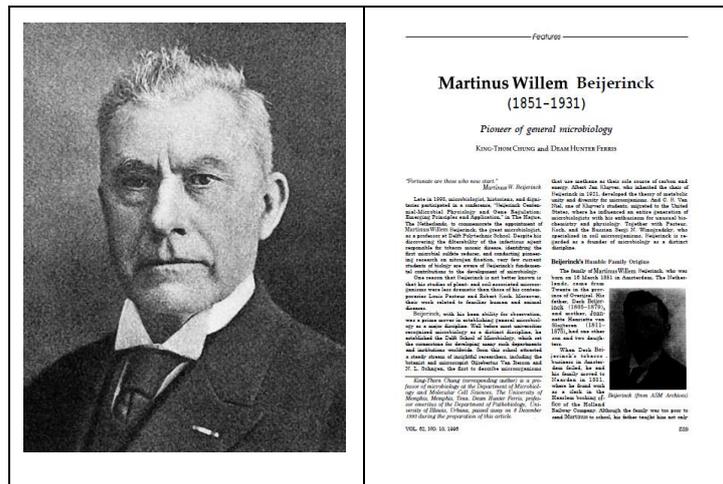


Figura 1. A sinistra: Martinus Willem Beijerinck; a destra: frontespizio di un articolo dedicato al ricercatore.

Sebbene fosse noto, fin dai primi esperimenti di ibridazione di DNA (eseguiti con un metodo utilizzando un filtro di nitrocellulosa), quanto il genere *Acinetobacter* fosse eterogeneo, solamente **due specie**, *A. calcoaceticus* ed *A. lwoffii*, vennero incluse di fatto nella **Approved Lists of Bacterial Names** ed un'unica specie venne descritta nel **Bergey's Manual of Systematic Bacteriology**.³⁸

Il *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* rappresentava in sostanza la principale fonte di identificazione/classificazione delle specie batteriche.

Era stato pubblicato, per la prima volta, nel 1923, da David Hendricks Bergey, che classificò i batteri conosciuti in *tribù*, *famiglie* ed *ordini*, sulla scorta di diversi parametri, tra cui le caratteristiche strutturali e funzionali.

Tuttavia, questo procedimento di classificazione si rivelò fortemente empirico, col risultato di essere sostituito, negli anni più recenti, dall'analisi delle sequenze genomiche.^{39, 40}

In pratica, come evidenziato da alcuni autori, il *genere* continuò per qualche tempo a presentarsi suddiviso in due specie: *Acinetobacter anitratus* ed *Acinetobacter lwoffii*, per poi venire ad essere raggruppato in un'unica specie: *Acinetobacter calcoaceticus*.⁴¹

Quest'unica specie, tuttavia, venne ad includere diversi biotipi: *anitratus* (glucidolitico) e *lwoffii* (non glucidolitico) e, più tardi, anche *hemolyticus* (emolitico) ed *alcaligenes* (proteolitico).⁴²

Seguì un lungo periodo di silenzio, fino a quando, nel 1939, fece la sua comparsa il nordamericano **De Bord G.G.**, il quale segnalò l'esistenza di corti bacilli Gram-negativi, simulanti dei cocchi e la

³⁸ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., idem

³⁹ Murray R.G.E., Holt J. G., *The History of Bergey's Manual*, Published Online: 14 SEP 2015, Copyright © 2015 Bergey's Manual Trust [Bergey's Manual of Determinative Bacteriology has been the major provider of an outline of bacterial systematics since it was initiated in 1923 and has provided a resource ever since to workers at the bench who need to identify bacterial isolates and recognize new species. It originated in the Society of American Bacteriologists (SAB) but it has since become a truly international enterprise directed by an independent Trust which was founded in 1936. It has gone through nine editions and has generated, as a more comprehensive resource, a unique compendium on bacterial systematics, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (Holt et al., 1984–1989), which now enters its second edition.].

⁴⁰ Garrity G.M., Bell J.A., Lilburn T.G., *Taxonomic Outline of the Prokaryotes Release 5.0 Bergey's Manual*® of *Systematic Bacteriology*, 2nd Edition.

⁴¹ ISP-WIV, Rapports globaux et rapports annuels, *Rapport global Microbiologie 2000/1*.

⁴² idem

cui diagnosi, mediante esame microscopico diretto, poteva prestarsi a confusione con quella di uretrite gonococcica.^{43, 44}

Secondo alcuni, nei decenni successivi vennero descritti microrganismi simili, che furono assegnati ad almeno 15 generi e specie diverse, tra cui *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var. *Glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum*, *Achromobacter mucosus*.⁴⁵

Secondo altri, i batteri Gram-negativi non fermentanti - attualmente classificati come appartenenti al genere *Acinetobacter* - vennero designati, in passato, sotto almeno 15 nomi diversi “generici”, tra i quali i meglio conosciuti sono:⁴⁶

Bacterium anitratum, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, “B5W”, *Moraxella glucidolytica* e *Moraxella lwoffii*.

Come si può notare, i vari autori concordano nell’indicare liste di 15 nomi (utilizzati per designare l’*Acinetobacter*), fornendo tuttavia solo degli *elenchi incompleti* e peraltro non sovrapponibili tra di loro.

Solo più tardi emersero *proposte tassonomiche razionali*, anche se la delimitazione delle specie, all’interno del genere, è rimasta per parecchio tempo e rimane ancora materia controversa di studio.⁴⁷

La denominazione attuale del genere, ovvero *Acinetobacter* (dal greco ακινετος [akinetos] = immobile) venne di fatto proposta - per la prima volta - da **Brisou e Prévot**, nel 1954, allo scopo di differenziare i *microrganismi mobili* da quelli *immobili*, nel contesto del genere *Achromobacter*: tuttavia la suddetta designazione del genere venne di fatto accettata - definitivamente e su scala più estesa - solo **dopo il 1968**.⁴⁸

In seguito, Baumann *et al.* pubblicarono un lavoro, nel quale conclusero, che le diverse specie - menzionate precedentemente - appartenevano ad uno stesso genere e che non era possibile effettuare delle *sotto-classificazioni*, nell’ambito delle diverse specie, basandosi esclusivamente sulle sole caratteristiche fenotipiche.^{49, 50}

Tale lavoro condusse finalmente al riconoscimento ufficiale del genere *Acinetobacter*.⁵¹

Di fatto, *Acinetobacter* cominciò ad essere identificato, come importante *patogeno nosocomiale*, alla fine del 1970, epoca in cui poteva ancora beneficiare efficacemente del trattamento antibiotico, per via della propria sensibilità agli antimicrobici di uso comune.⁵²

⁴³ Lederman W., *op.cit.*

⁴⁴ De Bord G.G., *Organism invalidating the diagnosis of gonorrhoea by the smear method*, J Bact, 1939; 38: 119-24.

⁴⁵ Hernández Torres A., *op.cit.*

⁴⁶ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op.cit.*

⁴⁷ idem

⁴⁸ Hernández Torres A., *op.cit.*

⁴⁹ idem

⁵⁰ Baumann P., *Isolation of Acinetobacter from Soil and Water*, Journal of Bacteriology, Vol. 96, No. 1, p. 39-42, July 1968.

⁵¹ Hernández Torres A., *op.cit.*

⁵² Camp C., Tatum O. L., *op.cit.*

Il concetto primitivo del genere *Acinetobacter* indicava, in origine, una raccolta eterogenea di saprofiti non mobili, gram-negativi, ossidasi-positivi ed ossidasi-negativi, che potevano essere distinti dagli altri batteri, per via della loro mancanza di pigmentazione.⁵³

Successivamente, ampi studi nutrizionali vennero a dimostrare, però, che i **ceppi ossidasi-negativi** differivano alquanto dai **ceppi ossidasi-positivi**, di modo che, nel 1971, la “*Sottocommissione per la Tassonomia di Moraxella e batteri associati*” finì con il raccomandare, che il genere *Acinetobacter* venisse ad includere, **esclusivamente**, i ceppi *ossidasi-negativi*.⁵⁴

Questa *differenziazione* venne supportata dall’impiego di *test di trasformazione*, che oramai vengono utilizzati da diversi anni, come base per l’inserimento dei singoli isolati all’interno del genere.⁵⁵

In tal modo, se **Beijerinck** (nel 1911) fu il primo ad isolare il germe, denominandolo *Micrococcus calcoaceticus*, e **Brisou e Prévot** (nel 1954) furono i primi a proporre il nome di *Acinetobacter*, tuttavia il genere ottenne - verosimilmente - la **denominazione definitiva** (e cioè quella attuale) ed il **riconoscimento ufficiale** di *Acinetobacter*, solamente, nel corso del 1971.⁵⁶

Nel 1986, sulla base dei criteri di relazionalità del DNA, Bouvet e Grimont, distinsero 12 gruppi o specie genomiche di *Acinetobacter* (usando l’ibridazione DNA-DNA) ed assegnarono alcuni nomi formali di specie, tra cui *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. Junii* e *A. lwoffii*.^{57, 58}

Avvenne, quindi, una **ristrutturazione completa del genere**, ad opera di Bouvet e Grimont, sulla base dell’ibridazione DNA-DNA.⁵⁹

In effetti, la coppia di ricercatori - oltre a descrivere i 12 gruppi DNA - propose 4 nuove specie, tra le quali *A. baumannii*, che si è rivelato in seguito un importante *patogeno emergente*, sempre più resistente agli antibiotici ed attualmente onnipresente in ambito sanitario.⁶⁰

Nel corso degli anni, numerose specie di *Acinetobacter* continuarono ad essere individuate all’interno del genere (mediante ibridazione DNA-DNA) ed a molte di esse vennero assegnati i nomi formali di specie.⁶¹

Alcune ricerche tassonomiche, condotte simultaneamente nel 1989, ad opera di Bouvet e Jeanjean (da un lato) e di Tjernberg ed Ursing (dall’altro), aggiunsero *nuove specie* batteriche di scarsa importanza clinica, e la cui numerazione finì col sovrapporsi a quella preesistente, aumentandone la confusione.⁶²

⁵³ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op.cit.*

⁵⁴ idem

⁵⁵ idem

⁵⁶ Manchanda V., *op. cit.* [Although, Beijerinck (1911), a Dutch microbiologist, isolated the organism from the soil by enrichment in calcium acetate containing minimal medium, and named it *Micrococcus calcoaceticus*, genus *Acinetobacter* was not definitively established until 1971.].

⁵⁷ idem [On the basis of the DNA relatedness criteria, Bouvet and Grimont, in 1986, distinguished 12 DNA (hybridization) groups or genospecies, some of which were given formal species names, including *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, and *A. lwoffii*.].

⁵⁸ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.*

⁵⁹ ISP-WIV, *op. cit.*

⁶⁰ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.*

⁶¹ Manchanda V., *op. cit.* [At present, more than 25 species of *Acinetobacter* have been recognized via DNA-DNA hybridization within the genus and seven have been given formal species names.].

⁶² ISP-WIV, *op. cit.*

B. STATO TASSONOMICO ATTUALE

I recenti studi di ibridizzazione DNA-DNA hanno evidenziato un consistente numero di *specie genomiche* di *Acinetobacter*.⁶³

Sulla base dei criteri DNA-correlati, di fatto, numerosi *gruppi omologhi DNA-DNA* (ovvero *specie genomiche*) sono stati riconosciuti all'interno del genere, anche se permangono alcune piccole differenze a carico degli *schemi di numerazione* proposti, per le diverse specie genomiche, dai differenti laboratori ed uno *schema di numerazione* (definitivo ed unanimamente condiviso) deve ancora essere ancora elaborato.⁶⁴

Molte *specie genomiche* hanno ricevuto un nome di specie formale, con la specie *A. radioresistens*, che si è dimostrata equivalente alla *specie genomica 12*.⁶⁵

In ogni caso, autori come Euzéby (v. Tabella 2) e Nemeč (v. Tabella 3) elencano **almeno 41 specie**, nel contesto del genere *Acinetobacter*.

Nella pratica clinica, come si è già detto ripetute volte, *A. baumannii* rappresenta l'isolato di maggiore riscontro, in modo particolare presso le unità di terapia intensiva ed è spesso multiresistente agli antibiotici.⁶⁶

Altre specie di frequente isolamento sono *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii*, *A. johnsonii* ed *A. haemolyticus*.⁶⁷

DRAFT

⁶³ Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito, *Identificazione di Bastoncini Gram Negativi Non Fermentanti il Glucosio*, Emesso da Standards Unit, Microbiology Services, PHE, Data emissione: 11,03.14.

⁶⁴ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

⁶⁵ idem

⁶⁶ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

⁶⁷ idem

TABELLA 2 bis. Elenco delle specie appartenenti al genere *Acinetobacter*.(secondo Euzéby J.P.)⁶⁸

Genus <i>Acinetobacter</i>	
Warning: In the <i>List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature</i> , an arrow (→) only indicates the sequence of valid publication of names and does not mean that the last name in the sequence must be used (see: Introduction).	
Number of species cited in this file:	43 (or 41 ?) *
Number of subspecies cited in this file:	0
Classification (Warning: see also the file “ Classification of prokaryotes: Introduction ”).	
<i>Acinetobacter</i>	Brisou and Prévot 1954, <i>genus</i> .
Type species:	☐ <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (Beijerinck 1911) Baumann <i>et al.</i> 1968 (Approved Lists 1980).
<i>Acinetobacter apis</i>	Kim <i>et al.</i> 2014, sp. nov.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Bouvet and Grimont 1986, sp. nov.
<i>Acinetobacter baylyi</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter beijerinckii</i>	Nemec <i>et al.</i> 2009, sp. nov.
<i>Acinetobacter bereziniae</i>	Nemec <i>et al.</i> 2010, sp. nov.
<i>Acinetobacter bohemicus</i>	Krizova <i>et al.</i> 2015, sp. nov.
<i>Acinetobacter boissieri</i>	Álvarez-Pérez <i>et al.</i> 2013, sp. nov.
<i>Acinetobacter bouvetii</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter brisouii</i>	Anandham <i>et al.</i> 2011, sp. nov.
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(Beijerinck 1911) Baumann <i>et al.</i> 1968, <i>species</i> . (Type species of the genus.) sp. nov.
<i>Acinetobacter gandensis</i>	Smet <i>et al.</i> 2014,
<i>Acinetobacter gernerii</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter grimontii</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter guangdongensis</i>	Feng <i>et al.</i> 2014, sp. nov.
<i>Acinetobacter guillouiae</i>	Nemec <i>et al.</i> 2010, sp. nov.
<i>Acinetobacter gyllenbergii</i>	Nemec <i>et al.</i> 2009, sp. nov.
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	(<i>ex</i> Stenzel and Mannheim 1963) Bouvet and Grimont 1986, nom. rev., comb. nov. Note: In the paper by Bouvet and Grimont 1986, this taxon is proposed as <i>Acinetobacter haemolyticus</i> sp. nov.
<i>Acinetobacter harbinensis</i>	Li <i>et al.</i> 2014, sp. nov.
<i>Acinetobacter indicus</i>	Malhotra <i>et al.</i> 2012, sp. nov.
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	Bouvet and Grimont 1986, sp. nov.
<i>Acinetobacter junii</i>	Bouvet and Grimont 1986, sp. nov.
<i>Acinetobacter kookii</i>	Choi <i>et al.</i> 2013, sp. nov.
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	(Audureau 1940) Brisou and Prévot 1954, <i>species</i> .
<i>Acinetobacter nectaris</i>	Álvarez-Pérez <i>et al.</i> 2013, sp. nov.
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	Nemec <i>et al.</i> 2011, sp. nov.
<i>Acinetobacter pakistanensis</i>	Abbas <i>et al.</i> 2015, sp. nov.
<i>Acinetobacter parvus</i>	Nemec <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter pittii</i>	Nemec <i>et al.</i> 2011, sp. nov.
<i>Acinetobacter puyangensis</i>	Li <i>et al.</i> 2013, sp. nov.
<i>Acinetobacter qingfengensis</i>	Li <i>et al.</i> 2014, sp. nov.
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	Nishimura <i>et al.</i> 1988, sp. nov.
<i>Acinetobacter rudis</i>	Vaz-Moreira <i>et al.</i> 2011, sp. nov.
<i>Acinetobacter schindleri</i>	Nemec <i>et al.</i> 2001, sp. nov.
<i>Acinetobacter seifertii</i>	Nemec <i>et al.</i> 2015, sp. nov.
<i>Acinetobacter soli</i>	Kim <i>et al.</i> 2009, sp. nov.
<i>Acinetobacter tandoii</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter tjernbergiae</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter towneri</i>	Carr <i>et al.</i> 2003, sp. nov.
<i>Acinetobacter ursingii</i>	Nemec <i>et al.</i> 2001, sp. nov.
<i>Acinetobacter variabilis</i>	Krizova <i>et al.</i> 2015, sp. nov.
<i>Acinetobacter venetianus</i>	Vanechoutte <i>et al.</i> 2009 <i>ex</i> Di Cello <i>et al.</i> 1997, sp. nov.

* N.B.: Euzéby è in dubbio tra un totale di 43 o 41 specie, come appare dal riquadro in alto a destra, con le scritte in verde.

⁶⁸ Euzéby J.P., *op. cit.*

TABELLA 3 (a). Elenco delle specie appartenenti al genere *Acinetobacter*.(secondo Nemeč A.)⁶⁹

Classification of species in the genus <i>Acinetobacter</i>		
Validly published names (<i>n</i> =41)	References	Cultured (mainly) from
<i>A. apis</i> !!	Kim et al. 2014	Bee
<i>A. baumannii</i>	Bouvet & Grimont 1986	Human, animals
<i>A. baylyi</i>	Carr et al. 2003, Vanechoutte et al. 2006	Soil
<i>A. beijerinckii</i>	Nemeč et al. 2009	Human, animals, soil, water
<i>A. bereziniae</i> (formerly DNA group 10)	Nemeč et al. 2010, Bouvet & Grimont 1986	Human
<i>A. bohemicus</i>	Krizova et al. 2014	Soil, water
<i>A. boissieri</i>	Alvarez-Perez et al. 2013	Floral nectar
<i>A. bouvetii</i> !!	Carr et al. 2003	Activated sludge
<i>A. brisouii</i> !!	Anandham et al. 2010	Peat
<i>A. calcoaceticus</i>	Bouvet & Grimont 1986	Soil
<i>A. gandensis</i>	Smet et al. 2014	Horse, cattle, water
<i>A. gemeri</i> !!	Carr et al. 2003	Activated sludge
<i>A. grimontii</i> !! (= <i>A. junii</i>) ‡	Carr et al. 2003, Vanechoutte et al. 2008	Activated sludge
<i>A. guangdongensis</i> !! ‡‡	Feng et al. 2014a	Lead-zinc ore
<i>A. guillouiae</i> (formerly DNA group 11)	Nemeč et al. 2010, Bouvet & Grimont 1986	Human, soil
<i>A. gyllenbergii</i>	Nemeč et al. 2009	Human
<i>A. haemolyticus</i>	Bouvet & Grimont 1986	Human
<i>A. harbinensis</i> !!	Li et al. 2014	River water
<i>A. indicus</i> !!	Malhotra et al. 2012	Dumpsite
<i>A. johnsonii</i>	Bouvet & Grimont 1986	Human, animals
<i>A. junii</i>	Bouvet & Grimont 1986	Human
<i>A. kookii</i>	Choi et al. 2013	Soil
<i>A. lwoffii</i> *	Bouvet & Grimont 1986, Tjernberg & Ursing 1989	Human, animals
<i>A. nectaris</i>	Alvarez-Perez et al. 2013	Floral nectar
<i>A. nosocomialis</i> (formerly DNA group 13TU)	Nemeč et al. 2011, Tjernberg & Ursing 1989	Human
<i>A. pakistanensis</i> !! **	Abbas et al. 2014	Wastewater
<i>A. parvus</i>	Nemeč et al. 2003	Human, animals
<i>A. pittii</i> (formerly DNA group 3)	Nemeč et al. 2011, Bouvet & Grimont 1986	Human, soil
<i>A. puyangensis</i>	Li et al. 2013	Populus bark
<i>A. qingfengensis</i>	Li et al. 2014	Populus bark
<i>A. radioresistens</i> †	Nishimura et al. 1988, Bouvet & Grimont 1986	Human, soil, cotton
<i>A. rudis</i>	Vaz-Moreira et al. 2011	Raw milk, wastewater
<i>A. schindleri</i>	Nemeč et al. 2001	Human
<i>A. seifertii</i> (formerly DNA group 'Close to	Nemeč et al. 2015	Human
<i>A. soli</i> !!	Kim et al. 2008	Soil, human
<i>A. tandoii</i> !!	Carr et al. 2003	Activated sludge
<i>A. tjernbergiae</i>	Carr et al. 2003	Activated sludge
<i>A. townneri</i>	Carr et al. 2003	Activated sludge
<i>A. ursingii</i>	Nemeč et al. 2001	Human
<i>A. variabilis</i> (formerly DNA group 15TU)	Krizova et al. 2015	Human, animals
<i>A. venetianus</i>	Vanechoutte et al. 2009, Di Cello et al. 1997	Sea water

⁶⁹ Nemeč A., *Classification of species in the genus Acinetobacter*, apps.szu.cz, Updated September 23, 2015.

TABELLA 3 (b). Elenco delle specie appartenenti al genere *Acinetobacter*.
(secondo Nemeč A.)⁷⁰

Classification of species in the genus <i>Acinetobacter</i>		
Provisional designations (<i>n</i> =7) or effectively published names (<i>n</i> =10)	References	Cultured (mainly) from
DNA group 6	Bouvet & Grimont 1986	Human
DNA group 13BJ/14TU ¶¶	Bouvet & Jeanjean 1989, Tjernberg & Ursing 1989	Human
DNA group 14BJ	Bouvet & Jeanjean 1989	Human
DNA group 15BJ	Bouvet & Jeanjean 1989	Human
DNA group 16	Bouvet & Jeanjean 1989	Human, vegetables
DNA group 17	Bouvet & Jeanjean 1989	Human, soil
DNA group 'Between 1 and 3'	Gerner-Smidt & Tjernberg 1993	Human
' <i>A. albensis</i> '	Krizova et al. 2015	Soil, water
' <i>A. antiviralis</i> ' !!	Lee et al. 2009	Sea
' <i>A. kyonggiensis</i> ' !!	Lee & Lee 2010	Sewage
' <i>A. marinus</i> ' !!	Yoon et al. 2007	Sea
' <i>A. oleivorans</i> ' !!	Kang et al. 2011	Rice paddy
' <i>A. oryzae</i> '	Chaudhary et al. 2012	Rice
' <i>A. populi</i> '	Li et al. 2015	Populus bark
' <i>A. refrigeratoris</i> ' !! ††	Feng et al. 2014b	Refrigerator
' <i>A. seohaensis</i> ' !!	Yoon et al. 2007	Sea
' <i>A. septicus</i> ' !! (= <i>A. ursingii</i>) †	Kilic et al. 2007, Nemeč et al. 2008	Human

Notes

!! Species description based on one strain.

* *A. Iwoffii* encompasses both DNA groups 8 and 9 described by Bouvet & Grimont (1986) as suggested by Tjernberg & Ursing (1989).

† *A. radioresistens* corresponds to genomic sp. 12 sensu Bouvet & Grimont (1996) as shown by Tjernberg & Ursing (1989).

‡ *A. grimontii* is a later synonym of *A. junii* (Vanechoutte et al. 2008).

¶¶ Different species designated by the same numerals are distinguished by the initials of the authors.

† *A. septicus* is synonymous to *A. ursingii* (Nemeč et al., 2008).

** *A. pakistanesis* is a later synonym of *A. bohemicus* (unpublished).

†† '*A. refrigeratoris*' is synonymous to *A. variabilis* (unpublished).

‡‡ *A. guangdongensis* is closely related or even synonymous to *A. indicus* (unpublished).

⁷⁰ Nemeč A., *op.cit.*

4. DELINEAZIONE DELLE SPECIE

Tradizionalmente, una *specie microbica* è definita come un *gruppo di ceppi*, che mostrano un alto grado di somiglianza, in base alle proprie caratteristiche fenotipiche.⁷¹

Tuttavia, è ormai generalmente riconosciuto, che gli *studi di ibridazione e di sequenziamento degli acidi nucleici* costituiscono i metodi disponibili migliori e maggiormente razionali, per *designare le specie* e per *determinare le relazioni tra i diversi organismi*.⁷²

È stata proposta una **definizione formale molecolare** di una *specie*: si afferma, infatti, che **una specie dovrebbe includere ceppi, aventi una relazionalità DNA-DNA, uguale o superiore al 70% e 5°C o meno come valore di divergenza (ΔT_M)**.⁷³

Le *specie genomiche*, che possono essere differenziate in base alle *proprietà fenotipiche*, possono poi ricevere una denominazione formale di specie.⁷⁴

Anche se era nota - fin dai primi esperimenti di ibridazione del DNA, eseguiti mediante un metodo del filtro di nitrocellulosa - la spiccata eterogeneità del genere *Acinetobacter* spp, **solamente due specie** (*A. calcoaceticus* ed *A. lwoffii*) vennero di fatto incluse nella *Approved List of Bacterial Names* e soltanto **un'unica specie** venne descritta nel *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*.

Com'è stato già detto, sono stati ormai riconosciuti - all'interno del genere - numerosi gruppi DNA-DNA omologhi (ovvero numerose *specie genomiche*), sulla scorta dei criteri di relazionalità correlati al DNA, anche se persistono alcune lievi differenze negli schemi di numerazione proposti per le specie genomiche dai diversi laboratori (v. Tab. 4) ed uno schema conclusivo di numerazione deve ancora essere definitivamente accettato.^{75, 76}

Come si è pure affermato precedentemente, a sette delle specie genomiche sono stati assegnati dei nomi formali di specie, con la specie *A. radioresistens*, che si è dimostrata equivalente alla specie genomica 12.^{77, 78}

I Gruppi 1, 2, 3 e 13TU hanno mostrato di possedere un rapporto strettissimo tra loro e sono stati indicati, da parte di alcuni gruppi di ricercatori, come *A. calcoaceticus* - *A. baumannii* complex (*Complesso A. calcoaceticus-A. baumannii*).⁷⁹

Sussiste tuttora la necessità di disporre di un metodo rapido ed affidabile, per l'assegnazione di nuovi isolati alle singole specie genomiche.⁸⁰

⁷¹ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

⁷² idem

⁷³ idem

⁷⁴ idem

⁷⁵ idem

⁷⁶ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.* [Studi recenti d'ibridazione DNA-DNA hanno posto in evidenza almeno 19 diverse specie genomiche di *Acinetobacter*.]

⁷⁷ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

⁷⁸ Ricerche Microbiologiche: *op. cit.* [Sette di queste sono state classificate: *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, e *A. radioresistens*.]

⁷⁹ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

⁸⁰ idem

TABELLA 4. Delineazione delle specie genomiche appartenenti al genere *Acinetobacter*.
(secondo Bergogne-Bérézin E. e Towner K.J.)⁸¹

TABLE 1. Delineation of <i>Acinetobacter</i> genomic species				
Species name ^a	Genomic species number according to ^b :			Type strain
	Bouvet et al. (23, 25)	Tjernberg and Ursing (196)	Nishimura et al. (137, 138)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	1N	ATCC 23055
<i>A. baumannii</i>	2	2	1N	CIP 70.34
UN	3	3	NT	ATCC 19004
UN	UG	13TU	NT	ATCC 17903
<i>A. haemolyticus</i>	4	4	4N	ATCC 17906
<i>A. junii</i>	5	5	NT	ATCC 17908
UN	6	6	4N	ATCC 17979
<i>A. johnsonii</i>	7	7	3N	ATCC 17909
<i>A. lwoffii</i>	8	8TU	2N	ATCC 15309
UN	9	8TU	NT	ATCC 9957
UN	10	10	UG	ATCC 17924
UN	11	11	UG	ATCC 11171
<i>A. radioresistens</i>	(12) ^c	12	5N	IAM 13186
UN	13	14TU	NT	ATCC 17905
UN	14	NT	NT	Bouvet 382
UN	15	NT	NT	Bouvet 240
UN	16	UG	NT	ATCC 17988
UN	17	NT	NT	Bouvet 942
UN	NT	15TU	NT	Tjernberg 151 a

^a UN, unnamed genomic species.
^b NT, not tested; UG, ungrouped.
^c Unpublished result.

⁸¹ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

TABELLA 5. Caratteri fenotipici di differenziazione delle *Acinetobacter* genospecies
(secondo Bouvet e Grimont)⁸²

TABLE 8. Phenotypic characteristics that differentiate *Acinetobacter* genospecies

Characteristic	Genospecies 1 to 3 (144 strains)	Genospecies 4 (<i>Acinetobacter haemolyticus</i> ; 23 strains)	Genospecies 5 (<i>Acinetobacter junii</i> ; 17 strains)	Genospecies 6 (3 strains)	Genospecies 7 (<i>Acinetobacter johnsonii</i> ; 23 strains)	Genospecies 8/9 (<i>Acinetobacter lwoffii</i> ; 34 strains)	Genospecies 10 (4 strains)	Genospecies 11 (4 strains)	Genospecies 12 (3 strains)
Growth at:									
44°C	D ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
41°C	D	-	90	-	-	-	-	-	-
37°C	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Gelatin hydrolysis	-	96	-	+	-	-	-	-	-
Hemolysis	-	+	-	+	-	-	-	-	-
γ-Glutamyltransferase	99	4	-	66	-	-	-	-	-
Citrate (Simmons)	+ ^b	91	82	+ ^c	+	-	+	+	-
Acid from glucose	98	52	-	66	-	6	+	-	33
β-Xylosidase	D	52	-	66	-	6	-	-	-
Utilization of:									
DL-Lactate	+	-	+	-	+	+	+	+	+
Glutarate	+	-	-	-	-	-	+	+	+
L-Phenylalanine	84	-	-	-	-	-	-	-	+
Phenylacetate	84	-	-	-	-	94	25	50	+
Malonate	95	-	-	-	13	-	-	-	+
L-Histidine	97	96	+	+	-	-	+	+	-
Azelate	99	-	-	-	-	+	50	25	+
D-Malate	D	96	+	66	22	76	+	+	-
L-Aspartate	+	64	40	66	61	-	+	75	-
L-Leucine	97	96	11	+	-	-	-	-	+
Histamine	-	-	-	-	-	-	75	+	-
L-Tyrosine	+	5	60	66	70	3	+	75	+
β-Alanine	96	-	-	-	-	-	+	+	-
Ethanol	+	96	+	+	+	97	+	+	+
2,3-Butanediol	+	-	-	-	35	-	+	+	+
trans-Aconitate	99	52	-	-	-	-	-	-	-
L-Arginine	99	96	95	+	35	-	-	-	+
L-Ornithine	97	-	-	-	4	2	-	-	+
DL-4-Aminobutyrate	+	+	88	-	35	40	+	+	+

^a +, All strains positive; -, all strains negative; D, characteristics useful for identification of species 1 to 3. The numbers are percentages of positive strains.

^b All strains except two auxotrophic strains.

^c All strains except one auxotrophic strain.

5. BIOTIPIZZAZIONE DELLA SPECIE *A. BAUMANNII*

La **biotipizzazione fenotipica** di *A. baumannii* consiste in uno studio delle proprietà biochimiche di *A. baumannii*.

Il **test di biotipizzazione** di *A. baumannii*, sviluppato da Bouvet e Grimont, si basa sulla capacità dei ceppi testati di utilizzare sei diverse fonti di carbonio (levulinato, citraconato, l-fenilalanina, fenilacetato, 4-idrossibenzoato ed l-tartrato).⁸³

In base a tale test vennero, all'epoca, distinti **19 biotipi**.⁸⁴

⁸² Bouvet P. J.M., Grimont P.A.D., 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*, Int J Syst Evol Microbiol, April 1986.

⁸³ Tankovic J., Legrand P. et al., *Characterization of a Hospital Outbreak of Imipenem-Resistant Acinetobacter baumannii* by Phenotypic and Genotypic Typing Methods, Journal Of Clinical Microbiology, Vol. 32, No. 11, Nov. 1994, [Biotyping. The biotyping system developed for *A. baumannii* by Bouvet and Grimont was used (9). This assay tests the ability of the strains to utilize six carbon sources (levulinate, citraconate, L-phenylalanine, phenylacetate, 4-hydroxybenzoate, and L-tartrate) and differentiates 19 biotypes (11).].

⁸⁴ idem

6. SPECIE CLINICAMENTE RILEVANTI

Acinetobacter spp. è definito come *ubiquitario* ed è spesso riscontrato anche nella *flora* della cute umana.⁸⁵

Gli *Acinetobacter* possono - difatti - far parte della *flora transitoria* della cute sana normale, oppure essere presenti nell'ambiente o infine essere isolati da pazienti ospedalizzati: va però specificato, che le specie coinvolte sono differenti, a seconda delle diverse circostanze.⁸⁶

Alcuni autori riferiscono, che le *specie presenti sulla cute* si differenziano dai *ceppi nosocomiali*.⁸⁷

La *riserva naturale* dei *ceppi nosocomiali* è sconosciuta (Seifert e altri, 1997).⁸⁸

La maggior parte dei focolai sono di *origine clonale (cloni europei)*.⁸⁹

Acinetobacter baumannii (ovvero la *specie genomica 2*) ed *Acinetobacter specie genomica 3* sono le specie più importanti dal punto di vista clinico.⁹⁰

Dopo *P. aeruginosa*, gli *Acinetobacter* sono i batteri inerti, più frequentemente isolati nei campioni clinici.⁹¹

Come già riferito, nella pratica clinica, *A. baumannii* rappresenta l'isolato di maggiore riscontro, in modo particolare nelle unità di terapia intensiva ed è spesso multiresistente agli antibiotici.⁹²

Oltre ad *A. baumannii*, altre specie di frequente isolamento sono:

- ❑ *Acinetobacter calcoaceticus*,⁹³
- ❑ *Acinetobacter lwoffii*,^{94, 95, 96}
- ❑ *Acinetobacter johnsonii*,^{97, 98, 99}
- ❑ *Acinetobacter haemolyticus*,¹⁰⁰
- ❑ *Acinetobacter radioresistens*.^{101, 102}

⁸⁵ Siegrist H., *Acinetobacter sp.*: infezioni nosocomiali, epidemiologia e resistenza agli antibiotici, Swiss NOSO, Vol. 7, N.1, marzo 2000.

⁸⁶ ISP-WIV, *op. cit.*

⁸⁷ idem

⁸⁸ idem

⁸⁹ idem

⁹⁰ idem

⁹¹ idem

⁹² Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

⁹³ idem

⁹⁴ idem

⁹⁵ Donelli G., Guaglianone E., Antonelli M., Fadda G., Ierna A., Salvia A., *Infezioni associate alle ulcere da pressione: metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento*, Rapporti ISTISAN 05/41, 2005.

⁹⁶ Siegrist H., *op. cit.*

⁹⁷ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

⁹⁸ Donelli G., *op. cit.*

⁹⁹ Siegrist H., *op. cit.*

¹⁰⁰ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁰¹ Donelli G., *op. cit.*

¹⁰² Siegrist H., *op. cit.*

TABELLA 6. Specie Clinicamente Rilevanti

SPECIE PATOGENE	<p>La maggior parte delle specie di <i>Acinetobacter</i> sono state isolate a partire da campioni clinici, e sebbene non tutte siano state considerate <i>significative clinicamente</i>, la maggior parte di loro ha una certa importanza come <i>agenti patogeni umani</i>.</p> <p>Le specie di <i>Acinetobacter</i> in grado di causare malattie nell'uomo sono numerose: tuttavia la specie più rappresentativa equivale ad <i>A.baumannii</i>, responsabile da sola di circa l'80 % delle infezioni segnalate.</p>
SPECIE PIÙ RAPPRESENTATIVA	<i>Acinetobacter baumannii</i> è la specie più diffusa.
SPECIE PIÙ FREQUENTI	<p>Le specie più frequentemente osservate sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nelle persone sane: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter lwoffii</i> (specie genomiche 8 e 9); - specie genomica 15; - specie genomica 12; - <i>Acinetobacter radioresistens</i>. <p>[In due studi europei, <i>Acinetobacter lwoffii</i> è risultata la specie predominante tra quelle presenti nella cute di individui sani, con percentuali di portatori comprese tra il 29 e il 58%, mentre altre specie di <i>Acinetobacter</i>, tra cui <i>Acinetobacter junii</i>, <i>Acinetobacter johnsonii</i>, <i>Acinetobacter radiatorresistens</i> e il genotipo sp.15BJ sono risultati molto meno frequenti].</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nelle persone ammalate: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter baumannii</i> (specie genomica 2); - specie genomica 3; - specie genomica 13TU. <p>[Le specie genomiche più frequentemente isolate da campioni clinici umani sono il genotipo sp3 e il genotipo sp.13TU; tra i due, il genotipo 3 è risultato il più diffuso in alcuni isolati clinici di uno studio svedese.]</p>
SPECIE PIÙ IMPORTANTI	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter lwoffii</i> , <i>Acinetobacter johnsonii</i> , <i>Acinetobacter haemolyticus</i> , genospecie 3 , genospecie 6 , <i>Acinetobacter ursingii</i> .
COMPLESSO BAUMANNII ovvero <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (specie genomica 1) ▪ <i>Acinetobacter baumannii</i> (specie genomica 2) ▪ specie genomica 3 ▪ specie genomica 13TU

TABELLA 7. Distribuzione degli *Acinetobacter* nell'uomo
(cfr. ISP-WIV, Rapport globaux et rapports annuels *Rapport global Microbiologie 2000/1.*)¹⁰³

FONTI E SITI	SPECIE PIÙ FREQUENTEMENTE OSSERVATE	
Cute di persone sane (avambraccio, fronte, spazi interdigitali, ...)	8/9	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
	15	(senza nome)
	12	<i>Acinetobacter radioresistens</i>
Pazienti ricoverati (cute, mucose, altri siti infetti o colonizzati)	2	<i>Acinetobacter baumannii</i>
	3	(senza nome)
	13TU	(senza nome)

Alcuni autori sottolineano, che *Acinetobacter baumannii* (dapprima conosciuto, come *A. calcoaceticus* var. *anitratum* e che è la specie più importante tra quelle responsabili di infezioni ospedaliere) così come il **gruppo DNA 13TU** (geneticamente vicino ed ugualmente importante), corrispondono agli *Acinetobacter* **meno diffusi** nel contesto della flora cutanea umana.¹⁰⁴

Le proprietà epidemiologiche più significative delle diverse specie e la loro rilevanza clinica sono schematizzate nella Tabella 8.¹⁰⁵

TABELLA 8. Profili epidemiologici di *Acinetobacter* spp.
(secondo Bouvet & Grimont, 1986)¹⁰⁶

Specie	Gruppo DNA	Ecologia ed implicazioni cliniche
<i>A. calcoaceticus</i>	1	- Suolo. - Infezioni umane?
<i>A. baumannii</i>	2	- Uomo: serbatoio primario nel 90% degli isolati clinici. - Secondariamente ambientale
<i>Sp. 3</i>	3	- Suolo. - Isolati clinici (<1%)
<i>A. haemolyticus</i> & <i>Sp. 6</i>	4, 6	- Fanghi di depurazione. - Isolati clinici (ca. 3%). - Ambiente ospedaliero.
<i>A. junii</i>	5	- Ambiente. - Isolati clinici (<1%).
<i>A. johnsonii</i>	7	- Cute (mani del personale). - Isolati clinici (ca. 3%).
<i>A. lwoffii</i>	8, 9	- Animali e prodotti derivati. - Suolo. - Fanghi di depurazione.
<i>Sp. 9,10,11</i>	9, 10, 11	- Mal definite.
<i>A. radioresistens</i>	12	- Cotone. - Suolo. - Pollo irradiato. - Isolati clinici. - Ambiente ospedaliero (materiale).
<i>Spp. 13-17</i>	13-17	- Mal definite.

¹⁰³ ISP-WIV, *op. cit.*

¹⁰⁴ Siegrist H., *op.cit.*

¹⁰⁵ idem

¹⁰⁶ idem

7. SUDDIVISIONE IN *A. BAUMANNII* /*A. NON -BAUMANNII*

Il genere *Acinetobacter* è costituito da un gran numero di *specie*, che possono essere ripartite tra: ¹⁰⁷

- il **gruppo** degli *Acinetobacter baumannii* (costituito dalle specie *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis*); ed
- il **gruppo** degli *Acinetobacter non-baumannii* (composto da grande numero di specie ambientali a bassa patogenicità).

Il gruppo *Acinetobacter baumannii* può essere ulteriormente suddiviso, da un punto di vista pratico, nelle seguenti tipologie:

- *Acinetobacter baumannii* **multiresistente** (MDRAb), ovvero **AB MR** ;
- *Acinetobacter baumannii* **non multiresistente** (ovvero **AB NMR** = *germe sensibile* a più di due famiglie di antibiotici, abitualmente utilizzate per trattare questo tipo di germe).

Il gruppo *Acinetobacter non-baumannii* può essere ulteriormente suddiviso in:

- *Acinetobacter* species non *A. baumannii* **multi resistente**, ovvero **A NAB MR** ;
- *Acinetobacter* species non *A. baumannii* **non multi resistente**, ovvero **A NAB NMR**.

Per dovere di cronaca, giova qui ricordare, che secondo alcuni autori, le specie, indicate come *Acinetobacter non-baumannii*, tendono ad essere meno resistenti (ovvero più sensibili) agli antibiotici rispetto ad *A. baumannii*. ¹⁰⁸

In particolare, secondo altri autori, gli *Acinetobacter non-baumannii* sono di norma molto sensibili alla ciprofloxacina, alla associazione ampicillina/sulbactam, alla gentamicina e alla tigeciclina. ¹⁰⁹

Questi ultimi mostrano anche una discreta sensibilità ai carbapenemi, anche se sono stati segnalati isolati ad essi resistenti. ¹¹⁰

Gli stessi autori ipotizzano, che in futuro potrebbe essere registrato un incremento delle infezioni causate da *Acinetobacter non-baumannii*, grazie allo sviluppo di nuove e più accurate metodologie di tipizzazione. ¹¹¹

¹⁰⁷ ECDC/ European Centre for Disease prevention and Control, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, 2014 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf> [The *Acinetobacter* genus consists of a large number of species that can be roughly divided between the *Acinetobacter baumannii* group (consisting of the species *A. baumannii*, *A. pittii* and *A. nosocomialis*), and the *Acinetobacter non-baumannii* group (consisting of a large number of environmental species with low pathogenicity)].

¹⁰⁸ Alvarez-Ossorio G. et al., *Protocolo de atención a alertas epidemiológicas, Actuación en brotes de infección nosocomial causados por Acinetobacter baumannii multiresistente*, SVEA.

¹⁰⁹ Espinal P., Roca I., Vila J., Clinical Impact and Molecular Basis of Antimicrobial Resistance in Non-*baumannii* *Acinetobacter*, *Future Microbiol.* 2011; 6 (5): 495-511, http://www.medscape.com/viewarticle/743074_2 [The non-*baumannii* *Acinetobacter* are normally highly susceptible to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam, gentamicin and tigecycline. Carbapenems show good activity although resistant isolates have been reported. Resistance to β -lactams other than carbapenems is associated with overexpression of chromosomal cephalosporinases and extended-spectrum β -lactamase acquisition, whereas resistance to carbapenems involves acquisition of carbapenemases. Quinolone resistance is related to *gyrA* and/or *parC* mutations but overexpression of efflux proteins also plays an important role. With the development of novel and more accurate typing methodologies, an increase in infections caused by non-*baumannii* *Acinetobacter* might be observed in the future.]

¹¹⁰ idem

¹¹¹ idem

CAPITOLO 3

Aspetti Microbiologici

DRAFT

1. CARATTERISTICHE GENERALI

Il genere *Acinetobacter*, secondo l'attuale definizione, include dei batteri, che posseggono le seguenti caratteristiche:¹¹²

- ❑ cocco-bacilli;
- ❑ Gram-negativi (talora difficili da decolorare);
- ❑ contenenti un DNA, che presenta una percentuale di G + C, compresa tra 39 e 47 moli %;
- ❑ strettamente aerobi;
- ❑ immobili (secondo alcuni possono presentare una certa forma di mobilità, derivante dalla presenza di fimbrie polari);
- ❑ catalasi positivi;
- ❑ ossidasi negativi.

Di solito gli *Acinetobacter* sono dei batteri *non fermentanti*.^{113, 114, 115}

A proposito delle capacità di fermentazione, alcuni autori distinguono due gruppi :¹¹⁶

- ❑ un primo gruppo, che *acidifica il glucosio*;
- ❑ un secondo gruppo, che *non acidifica il glucosio*.

Talora possono essere *capsulati*.¹¹⁷

Non producono spore.

In condizioni di stress (ad es.: deficit di elementi, quali fosforo, azoto, ecc.) sono in grado di formare *inclusioni intracellulari di poli-idrossi-alcanoati*.

La maggior parte dei ceppi di *Acinetobacter* spp. è in grado di crescere in un *semplice terreno minerale*.¹¹⁸

Una buona crescita si verifica su *terreni complessi*, tra i 20°C ed i 30 ° C, senza aggiunta di fattori di crescita, mentre i nitrati vengono ridotti solo raramente.¹¹⁹

Fondamentalmente, il DNA estratto è in grado di trasformare il ceppo mutante BD413 *trpE27* nel fenotipo *wild-type*.¹²⁰

Acinetobacter è un batterio riscontrabile comunemente nel suolo e nell'acqua.^{121,122}

Sono state descritte numerose *specie genomiche*: tuttavia secondo alcuni autori - a causa della difficoltà che si incontra nella loro differenziazione - gli *Acinetobacter* vengono classificati in

¹¹² Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.*

¹¹³ Alvarez-Ossorio G. et al., *op.cit.*

¹¹⁴ Siegrist H., *op.cit.*

¹¹⁵ Hernández Torres A., *op.cit.*

¹¹⁶ ISP-WIV, *op.cit.*

¹¹⁷ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

¹¹⁸ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.* [Most *Acinetobacter* strains can grow in a simple mineral medium containing ammonium or nitrate salts and a single carbon and energy source such as acetate, lactate, or piruvate.]

¹¹⁹ idem

¹²⁰ idem

¹²¹ WHO, Western Pacific Region, *op. cit.*

¹²² CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op. cit.*

raggruppamenti di ceppi, tra i quali quello di maggior interesse clinico è rappresentato dal gruppo formato dal complesso *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*.¹²³

E, in effetti, considerata la complessità della nomenclatura delle specie e dei singoli biotipi, alcuni **sistemi di classificazione** preferiscono impiegare il termine di “**complesso *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii***”.¹²⁴

Gli isolamenti più frequenti riguardano le seguenti specie, elencate in ordine decrescente:¹²⁵

- *A. baumannii*,
- *A. lwoffii*,
- *A. haemolyticus*,
- *A. johnsonii*,
- *A. genospecie 3*,
- *A. genospecie 6*.

Acinetobacter può vivere sulla cute ed è in grado di *sopravvivere* nell’ambiente *per diversi giorni*.¹²⁶

Acinetobacter può tuttavia colonizzare un paziente o vivere in un paziente, senza causare *infezioni o sintomi*, in particolare nelle ferite aperte o nei siti di tracheostomia.¹²⁷

Acinetobacter sembra essere particolarmente propenso ad acquisire del materiale genetico da parte di altri organismi e quindi a sviluppare rapidamente farmaco-resistenza.¹²⁸

Acinetobacter spp. figura tra i microrganismi nosocomiali, che attualmente presentano l’ambito di multi-resistenza più esteso, nei riguardi dei seguenti antibiotici classici:¹²⁹

- ❑ carbossi ed ureidopeniciline;
- ❑ amino glucosidi;
- ❑ tetracicline e cloramfenicolo;
- ❑ cefalosporine di 3^a e 4^a generazione;
- ❑ fluorochinoloni.

Quantunque i *carbapenemi*, quali *imipenem* e *meropenem*, continuano a dimostrarsi agenti affidabili, la comparsa di focolai epidemici resistenti all’*imipenem* costituisce oggi motivo di seria preoccupazione.¹³⁰

Le specie diverse da *Acinetobacter baumannii* (ovvero gli *Acinetobacter non-baumannii*) tendono ad essere meno resistenti, ovvero maggiormente sensibili.¹³¹

¹²³ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

¹²⁴ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, Primer Apéndice a la Tercera Edición, Volumen 1, Recomendaciones, 2006.

¹²⁵ Alvarez-Ossorio G. et al., *idem*

¹²⁶ WHO, Western Pacific Region, *op. cit.*

¹²⁷ *idem*

¹²⁸ *idem*

¹²⁹ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

¹³⁰ *idem*

¹³¹ *idem*

2. CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE - FUNZIONALI

A. FORMA

I batteri appartenenti alle diverse specie di *Acinetobacter* sono:

- ❑ pleomorfi,
- ❑ corti ^{132, 133}
- ❑ in genere, a forma di *bastoncini/cocco-bacilli*, ¹³⁴
- ❑ spesso di *forma coccoide*, ¹³⁵
- ❑ spesso abbinati in coppia (*diplococchi*), ^{136, 137}
- ❑ spesso associati tra loro in “corte catene”, ¹³⁸
- ❑ di *forma filamentosa* ¹³⁹ o anche *sferica*, nelle colture più vecchie.

NB: i batteri, appartenenti alla specie *Acinetobacter ursingii*, si presentano come *bacilli* o *cocco bacilli*, Gram-negativi, non sporulati, non capsulati, tarchiati, disposti in paia o in corte catene.¹⁴⁰

B. DIMENSIONI

Le dimensioni sono di **1,0-1,5** µm di diametro x **1,5-2,5** µm di lunghezza. ¹⁴¹

I batteri appartenenti ad *Acinetobacter lwoffii* e quelli appartenenti ad alcune altre specie misurano meno di 0,5 µm di lunghezza (dopo una coltura di 24-48 ore). ¹⁴²

C. SPORE

Assenti. ¹⁴³

D. CAPSULA

Possono essere avvolti da una *capsula polisaccaridica*.

Alcuni autori asseriscono, che i ceppi dotati di *capsula* sono numerosi. ¹⁴⁴

A baumannii è talora provvisto di capsula. ¹⁴⁵

Acinetobacter ursingii si presenta, invece, privo di *capsula*. ¹⁴⁶

¹³² CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

¹³³ Ricerche Microbiologiche, op. cit.

¹³⁴ idem

¹³⁵ idem

¹³⁶ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

¹³⁷ Ricerche Microbiologiche, op. cit.

¹³⁸ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

¹³⁹ idem

¹⁴⁰ CTCB/Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter ursingii*, Dr. Danielle Clavée, CHU Toulouse - IFB Purpan, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Emis le 11 janvier 2010, [http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20ursingii%20\(Edition%202009\).pdf](http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20ursingii%20(Edition%202009).pdf) .

¹⁴¹ Ricerche Microbiologiche, op. cit.

¹⁴² idem

¹⁴³ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

¹⁴⁴ Ricerche Microbiologiche, op. cit.

¹⁴⁵ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

¹⁴⁶ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter ursingii*, op. cit.

E. TOSSINE

In passato, alcuni autori hanno dichiarato l'assenza di *esotossine*.¹⁴⁷

Di recente, altri autori hanno invece ipotizzato la presenza di una *esotossina termolabile*.¹⁴⁸

Per il resto, va citata la presenza di un'*endotossina*, propria della membrana esterna.¹⁴⁹

D'altra parte, è attualmente nota, in tutti i batteri e gli archeobatteri, la presenza dei cosiddetti *Sistemi Tossina-Antitossina*.¹⁵⁰

Sono stati difatti identificati, nei batteri e negli archeobatteri, specifici *Sistemi Tossina-Antitossina* (TA), raggruppati in cinque tipologie (tipi I - V), a seconda della natura dell'antitossina e delle modalità di interazione, che si verificano tra la tossina e l'antitossina del complesso.¹⁵¹

F. MOBILITÀ / MOTILITÀ

I batteri appartenenti al genere *Acinetobacter* sono stati, da sempre, considerati *immobili*.

E, in effetti, le specie incluse nel genere *Acinetobacter* non sono dotate di **flagelli**, fatto questo che è alla base dell'etimologia del proprio nome, derivato dal vocabolo greco "*acineto*" che significa "senza movimento".

Tuttavia, ad onta del proprio appellativo e nonostante la mancanza di flagelli, *A. baumannii* può talora mostrare una **motilità limitata**.

Secondo alcuni autori, può presentare una certa forma di mobilità, derivante dalla presenza di *pili*¹⁵² o di *fimbrie polari*.¹⁵³

Secondo altri è capace di spostarsi, invece, per effetto di una **deformazione ciclica della propria parete cellulare**, producendosi in una sorta di movimento che è impiegato dalle lumache.¹⁵⁴

Inoltre, secondo ulteriori autori la sua motilità consiste nella *swarming motility*.¹⁵⁵

¹⁴⁷ La Placa M., *Principi di Microbiologia Medica*, Società Editrice Esculapio, 2005 [... non producono esotossine, anche se alcuni esoenzimi (esterasi, arilamilasi) potrebbero essere coinvolti nel danneggiamento della membrana delle cellule dell'organismo ospite.].

¹⁴⁸ Polanco N., Méndez K., Flores I., Coronel P., *Acinetobacter baumannii*: New enterotoxigenic agent, isolated from children with acute diarrhoea, Publisher: Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas-CAIBC0, Issue Date: 4 - Jan-2013, University of Toronto, TSpace, <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/63814> .

¹⁴⁹ Junta de Andalucía, *Casos de Éxito de Transferencia de Tecnología en el Sistema Sanitario Público de Andalucía*, 2013, http://www.juntadeandalucia.es/ott/sites/default/files/touchpro/guia_casos_exito_ott.pdf .

¹⁵⁰ Jurénaitė M., Markuckas A., Sužiedėlienė E., Identification and Characterization of Type II Toxin-Antitoxin Systems in the Opportunistic Pathogen *Acinetobacter baumannii*, *Journal of Bacteriology*, July 2013. <http://jb.asm.org/content/195/14/3165.full> .

¹⁵¹ idem

¹⁵² Nudleman E., Kaiser D., *Pulling Together with Type IV Pili*, *Karger*, Vol. 7, No 1-2, 2004, May 2004; <http://www.karger.com/Article/Abstract/77869> .

¹⁵³ Kuo S.C., Chen T.L., *Acinetobacter species*, *Antimicrobe*, <http://www.antimicrobe.org/b71.asp> [They are non-motile, but some strains display a 'twitching motility' associated with the presence of polar fimbriae].

¹⁵⁴ Clemmer K.M., Bonomo R.A., Rather P.N., *Genetic analysis of surface motility in Acinetobacter baumannii*, *Microbiology*, September 2011, 157: 2534 -2544, doi: [10.1099/mic.0.049791-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.049791-0).

¹⁵⁵ Eijkelkamp B.A., Stroehrer U.H., Hassan K.A., Papadimitriou M.S., Paulsen I.T., Brown M. H., *Adherence and motility characteristics of clinical Acinetobacter baumannii isolates*, *FEMS Microbiology Letters*, Vol. 323, Issue 1, Article first published online: 9 AUG 2011, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1574-6968.2011.02362.x/pdf> . [This form of surface translocation was designated as swarming, as proposed by Kaiser (Kaiser, 2007).].

3. CARATTERISTICHE TINTORIALI

I batteri appartenenti al genere *Acinetobacter* sono Gram negativi.^{156, 157}

Conseguentemente anche i batteri appartenenti alla specie *Acinetobacter baumannii* sono bacilli Gram-negativi.

La *decolorazione Gram* non è completa, per ritenzione variabile di colorante associata a pleomorfismo delle dimensioni e della disposizione cellulare.¹⁵⁸

4. CARATTERISTICHE COLTURALI

Le dimensioni delle colonie sono simili a quelle delle *Enterobacteriaceae*, dalle quali devono essere differenziate.¹⁵⁹

Le colonie sono di solito lisce, talora mucose, presentando un colore che varia da giallo tenue a grigio bianco ed alcuni ceppi ambientali possono produrre pigmento scuro diffusibile.¹⁶⁰

Le specie di *Acinetobacter* sono *aerobie* strette^{161, 162, 163}

Sono altresì ossidasi-negative, catalasi-positive, non-mobili.¹⁶⁴

Sono non fermentanti.^{165, 166}

La crescita è facilmente ottenibile su *terreni comuni*.^{167, 168}

Alcuni isolati clinici, in modo particolare *Acinetobacter haemolyticus*, possono essere emolitici su agar sangue.¹⁶⁹

Acinetobacter baumannii è l'unica specie (assieme al gruppo 13 TU), capace di crescere a 44 °C.¹⁷⁰

La temperatura ottimale della maggior parte dei ceppi è compresa fra 30°C - 35°C, si sviluppano bene a 37°C, ma alcuni ceppi non crescono a questa temperatura.¹⁷¹

¹⁵⁶ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁵⁷ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.*

¹⁵⁸ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁵⁹ *idem*

¹⁶⁰ *idem*

¹⁶¹ *idem*

¹⁶² CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

¹⁶³ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.*

¹⁶⁴ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁶⁵ *idem*

¹⁶⁶ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.*

¹⁶⁷ **Terreni comuni o normali:** servono alla coltivazione di batteri senza particolari esigenze nutritive (es. “brodo normale”, o “brodo semplice”; “brodo normale solidificato con agar” o “agar semplice”). Di uso comune sono il “brodo nutritivo” e l’ “agar nutritivo”. Contengono peptoni, (0,5%); estratto di carne, NaCl e tampone fosfato (pH ~ 7,0).

¹⁶⁸ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

¹⁶⁹ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁷⁰ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

¹⁷¹ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

I ceppi di *Acinetobacter parvus* crescono debolmente a 37 °C e la loro crescita è migliore allorquando la loro incubazione viene effettuata a 30 °C.

Su GTS (Trypticase soja gélose) ovvero su TSA (trypticase soy agar), incubato a 30 °C, le colonie si presentano convesse, circolari, lisce, traslucide o leggermente opache, mucose per quanto concerne i ceppi capsulati e non pigmentati.

Fatta eccezione per *Acinetobacter parvus*, il diametro delle colonie è compreso:

- tra 0,5 e 2,0 mm, dopo 24 ore di incubazione;
- tra 2,0 e 4,0 mm, dopo 48 ore di incubazione.

Viceversa le colonie di *Acinetobacter parvus* sono più piccole ed il loro diametro non oltrepassa 0,9 mm, dopo 48 ore di incubazione.

Dopo 48 ore di incubazione, le colonie ottenute su *agar sangue di pecora* o su *agar sangue di cavallo* possono essere emolitiche.

Alcuni ceppi di *Acinetobacter genomospecies 3* hanno un odore fruttato.

A. ACINETOBACTER BAUMANNII

Aerobio stretto, cresce facilmente sui comuni terreni di coltura.

Le colonie sono di solito lisce, talora mucose, presentando un colore che varia da giallo tenue a grigio bianco ed alcuni ceppi ambientali possono produrre pigmento scuro diffusibile.

B. ACINETOBACTER URSINGII¹⁷²

Aerobio stretto, cresce facilmente sui comuni terreni di coltura.

Le colonie sono arrotondate, lisce, a bordi regolari, di 1-2 mm di diametro.

Cresce a 30°C, 37°C, ma non a 41°C, né a 44°C.

Non è emolitico in agar sangue.

N.B.: Per ceppi identici a quelli di *A. ursingii*, ma “emolitici” è stato proposto il nome di *Acinetobacter septicus sp.nov.* (essi sono inoltre citrato negativi).

5. CARATTERISTICHE ENZIMATICHE E BIOCHIMICHE

I batteri appartenenti ad *Acinetobacter* spp. di norma non riducono i *nitrati* in nitriti nei terreni complessi.

Tuttavia, alcuni ceppi riducono i nitrati nei *terreni minimi* (costituiti da soli composti inorganici e che permettono lo sviluppo dei soli germi *litotrofi*), ma questi ceppi non sono in grado di crescere in anaerobiosi, usando i nitrati come accettori terminali di elettroni.

¹⁷² CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter ursingii*, op. cit.

L'ossidazione del glucosio e di altri zuccheri in *acido gluconico* deriva dalla presenza di una *glucosio deidrogenasi* di membrana.

Per molti anni, l'ossidazione del glucosio è stata utilizzata per differenziare *biovar*, *varianti*, *sottospecie* ed anche *specie*.

In realtà, i ceppi di *numerose specie* possono ossidare il glucosio e *solamente 13 specie genomiche* o *genomospecies* non acidificano lo zucchero.

Una risposta negativa è ottenuta riguardo alla produzione di idrogeno solforato, indolo, beta-galattosidasi e DNasi e per quel che riguarda i test:

- LDC,¹⁷³
- ODC,¹⁷⁴
- ADH.¹⁷⁵

A. **ACINETOBACTER BAUMANNII**

CATALASI	positivo
OSSIDASI	positivo

B. **ACINETOBACTER URSINGII**

CATALASI	positivo
OSSIDASI	negativo
GELATINASI	negativo
GLUCOSIO	non fermenta il glucosio
CITRATO	positivo
GLUTARATO	positivo
ASPARTATO	positivo
FENILACETATO	negativo

6. IDENTIFICAZIONE

La maggior parte delle confezioni commerciali d'identificazione è in grado di differenziare le specie di *Acinetobacter* dalle altre specie batteriche non fermentanti e dalle *Enterobacteriaceae*.¹⁷⁶

Gli *Acinetobacter* possono essere coltivati facilmente sui comuni terreni di laboratorio, quali *Agar Nutriente* e *Tryptic Soy Agar* (agar soia triptico), anche se sono utilizzati specifici *terreni* per scopi particolari.¹⁷⁷

¹⁷³ LDC = Lisina decarbossilasi [Cfr. BRENDA, *Information on EC 4.1.1.18 - Lysine decarboxylase*, Release 2015.2 (July 2015)].

¹⁷⁴ ODC = Ornitina decarbossilasi [Cfr. BRENDA, *Information on EC 4.1.1.17 - ornithine decarboxylase*, Release 2015.2 (July 2015)].

¹⁷⁵ ADH = Arginina deidrolasi

¹⁷⁶ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁷⁷ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op.cit.* [Acinetobacters can be grown readily on common laboratory media such as nutrient agar and tryptic soy agar, although defined media consisting of a mineral base containing ammonium or nitrate salts and one or more carbon sources have been used for specific purposes .].

Per l'isolamento diretto, a partire da campioni clinici, è più utile utilizzare un *terreno selettivo*, che sopprima la crescita di altri microrganismi.¹⁷⁸

Bergogne-Bérézin e Towner, circa un ventennio fa, menzionavano un *terreno selettivo*, contenente sali biliari, zuccheri e porpora di bromo cresolo.¹⁷⁹

Successivamente, tale tipo di terreno fu modificato, attraverso l'aggiunta di vari antibiotici ai terreni più comuni, con successivo impiego nella ricerca dei focolai di infezione da *Acinetobacter*.¹⁸⁰

A. IDENTIFICAZIONE DI GENERE

L'identificazione *biochimica* del genere è agevole.¹⁸¹

La diagnosi di "genere" è facile: bacilli gram-negativi, aerobi stretti, ossidasi negativi, catalasi positivi.¹⁸²

B. IDENTIFICAZIONE DI SPECIE

L'identificazione *biochimica* delle *diverse specie* risulta invece difficoltosa.¹⁸³

L'**auxanogramma** (studio dell'assimilazione dei substrati, come unica fonte di carbonio) non permette sempre di poter differenziare le varie specie di *Acinetobacter*.

A. baumannii, *A. calcoaceticus* ed *Acinetobacter Genomospecies 3* e *13* sono molto difficili da distinguere, in base ai loro *caratteri fenotipici*.¹⁸⁴

La **diagnosi differenziale** tra questi **4 taxa** (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ed *Acinetobacter Genomospecies 3* e *13*) si basa appunto su *prove di assimilazione* o *auxanogramma*.¹⁸⁵

I metodi d'identificazione fenotipica delle specie *Acinetobacter* possono risultare *non attendibili* e, di conseguenza, gli isolati di particolare rilievo clinico o epidemiologico devono essere inviati ad un **Laboratorio di Riferimento** per l'identificazione di specie basata su metodi genotipici.¹⁸⁶

La corretta *identificazione di specie* degli isolati di *Acinetobacter* è di fatti abbastanza impegnativa ed è resa possibile di norma solo attraverso l'impiego di metodi genotipici.¹⁸⁷

Di recente, tuttavia, la *spettrometria di massa* ha offerto la possibilità di identificare quantomeno gli isolati, che appartengono al **gruppo** *A. baumannii*, che rappresenta del resto il raggruppamento clinicamente più importante all'interno del genere *Acinetobacter*.¹⁸⁸

¹⁷⁸ Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *op. cit.* [However, for direct isolation from clinical specimens, it is more useful to use a selective medium that suppresses the growth of other microorganisms.].

¹⁷⁹ *idem*

¹⁸⁰ *idem*.

¹⁸¹ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

¹⁸² *idem*

¹⁸³ *idem*

¹⁸⁴ *idem*

¹⁸⁵ *idem*

¹⁸⁶ Ricerche Microbiologiche, *op. cit.*

¹⁸⁷ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.*

¹⁸⁸ *idem* [Recently, mass spectrometry has offered the possibility of at least identifying isolates that belong to the *A. baumannii* group, which is by far the most clinically important group of species within this genus.].

TABELLA 9. Scheda Tecnica del batterio

CRITERIO	CARATTERISTICA	FONTE
Metodo di Gram	Gram-negativo	1, 2, 5
	A volte difficile da decolorare	6
Morfologia	Polimorfo (forma variante da <i>bacillo</i> a <i>cocco</i> , assumendo talora aspetto di diplococco)	6
	cocco-bacillo	1,2
Respirazione	aerobio stretto	1
Fermentazione	non fermentante	1,2
	Alcuni distinguono due gruppi : • un primo gruppo che acidifica il glucosio, • un secondo gruppo che non acidifica il glucosio.	6
Catalasi	Catalasi positivo	1
Ossidasi	Ossidasi negativo	1, 6
Mobilità	Immobile (assenza di mobilità)	1, 6
	Possono presentare una certa forma di mobilità, derivante dalla presenza di fimbrie polari.	8
	Possono presentare <i>swarming motility</i>	9
Diffusione	ubiquitario	2
	è comunemente riscontrabile nel suolo e nell'acqua	4,5
Colonizzazione	riscontrato anche nella flora della cute umana	2
Serbatoio	è ampiamente distribuito in natura ed in ambiente ospedaliero, in forma parassitaria o in forma di vita libera, in oggetti animati ed inanimati	3
Sopravvivenza	È capace di sopravvivere sia su superfici umide, che su superfici asciutte, quantomeno fino a 6 giorni, ed in un ampio <i>range</i> di temperatura e di pH.	3

LEGENDA

- (1) = Hernández Torres A., García Vázquez E., Yagüe G., Gómez Gómez J., *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas, Rev Esp Quimioter 2010; 23(1): 12-19, 2010.
- (2) = Siegrist H., *op.cit.*
- (3) = Alvarez-Ossorio G. et al., *Protocolo de atención a alertas epidemiológicas, Actuación en brotes de infección nosocomial causados por Acinetobacter baumannii multirresistente*, SVEA.
- (4) = CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, Page last reviewed: November 24, 2010; Page last updated: November 24, 2010.
- (5) = WHO, Western Pacific Region, Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB), Fact sheet, 1 November 2010.
- (6) = ISP-WIV, Rapports globaux et rapports annuels, *Rapport Global Microbiologie 2000/1*.
- (7) = CTCB/Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique, Fiche Technique: *Acinetobacter baumannii*, Emis le 14 mai 2008.
- (8) = Kuo S.C., Chen T.L., *Acinetobacter species*, Antimicrobe.
- (9) = Eijkelkamp B.A., Stroehrer U.H., Hassan K.A., Papadimitriou M.S., Paulsen I.T., Brown M. H., *Adherence and motility characteristics of clinical Acinetobacter baumannii isolates*, FEMS Microbiology Letters, Vol. 323, Issue 1, Article first published online: 9 AUG 2011.

7. ISOLAMENTO DA CAMPIONI CLINICI

Il presente paragrafo riporta pressoché “testualmente”, quanto riferito dalle *Linee guida* della Regione Friuli Venezia Giulia.¹⁸⁹

A. MODALITÀ DI RICHIESTA

È importante effettuare una distinzione tra *esami diagnostici* e *colture di sorveglianza*, al fine di poter selezionare le procedure di indagine microbiologica e di consentire una corretta interpretazione del referto.

- Esami diagnostici (campioni diagnostici): hanno lo scopo di identificare l'agente etiologico di un'infezione in atto (emocoltura, urinocoltura, etc.).

Le modalità di richiesta non si differenziano, rispetto alle modalità in uso per le richieste di routine di esami microbiologici diagnostici.

- Esami di sorveglianza (colture di sorveglianza): hanno lo scopo di identificare soggetti colonizzati (portatori) in assenza di segni e sintomi di infezione.

Non vanno effettuati di routine, ma *solamente in casi selezionati*. Nella fattispecie vanno eseguiti:

- **tamponi per identificare i portatori** (per esempio: tampone nasale, faringeo, perianale, rettale, inguinale, urine o materiali respiratori): sono indicati solo in caso di outbreak e/o nel corso di un'indagine epidemiologica, coordinata da Direzione Sanitaria/CIO (Comitato Infezioni Ospedaliere) e concordata preventivamente;
- **colture di sorveglianza effettuate in pazienti a rischio**, sulla base di protocolli consolidati: per esempio pazienti in Terapia Intensiva o soggetti immunodepressi.

Sulla richiesta va indicato espressamente, che si tratta di *colture di sorveglianza* e non piuttosto di campioni diagnostici (ovvero esami diagnostici).

L'esecuzione di *esami di sorveglianza (colture di sorveglianza)* va valutata con attenzione, scegliendo in modo mirato sia i pazienti che i materiali, allo scopo di evitare l'esecuzione di esami inutili.

I *controlli di routine* dell'ambiente non sono necessari e neppure lo *screening microbiologico degli operatori sanitari*.

Possono essere indicati, solo in caso di *outbreak*, con considerazioni analoghe a quelle riportate per gli esami di sorveglianza.

¹⁸⁹ Regione Friuli Venezia Giulia, *Indicazioni per la Gestione delle Infezioni da Acinetobacter baumannii*, ottobre 2014. https://www.regione.fvg.it/rafv/export/sites/default/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA25/allegati/09122014_Indic_Acinetobacter_baumannii_ott_14.pdf

B. STANDARD DA UTILIZZARE PER GLI ESAMI

Esame colturale: risultano adeguate le medesime procedure standard, utilizzate per i diversi campioni biologici (non sono necessari terreni particolari: *A. baumannii* cresce su Agar McConkey e su Agar sangue; sono disponibili, ma non sono indispensabili, terreni selettivi e differenziali).

Identificazione: i sistemi automatici non sono in grado di differenziare tra i componenti dell'*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* (generalmente riportato nel referto come *A. baumannii*); identificazioni più precise richiedono test fenotipici complessi o test molecolari, non disponibili nella pratica corrente.

Antibiogramma: è raccomandato l'impiego di una metodica per antibiogramma con MIC (Minima Concentrazione Inibente), poiché la terapia antibiotica è indicata solo in caso d'infezioni invasive (batteriemie, meningiti, polmoniti, ecc.).

I documenti EUCAST indicano quali antibiotici saggiare e - ai fini dell'interpretazione - forniscono indicazioni e breakpoint per carbapenemi, fluorochinoloni, aminoglicosidi, colistina e cotrimossazolo. Laddove i criteri EUCAST non forniscano *breakpoint* (penicilline, cefalosporine, tigeciclina), i risultati vanno accompagnati da una nota esplicativa da parte del laboratorio di microbiologia.

I ceppi di *A. baumannii MDR* isolati da campioni clinici (o da colture di sorveglianza in caso di outbreak) vanno conservati per eventuale tipizzazione con tecniche molecolari. Possono essere utilizzati i sistemi di conservazione abituali (per esempio: in brodo glicerolo, conservati a temperatura tra -20°C e -80°C).

C. STANDARD PER LE RISPOSTE

In caso di *campione diagnostico*, il referto va interpretato sulla base della situazione clinica.

Deve essere inserita una nota al referto (almeno per: campioni di urine, tampone cutaneo, espettorato e tracheoaspirato), riportante la seguente dicitura:

“Presenza di Acinetobacter baumannii multi-resistente: un trattamento antibiotico è indicato solamente in presenza di infezione accertata. Il significato clinico del referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in malattie infettive”.

L'esecuzione dell'antibiogramma, sebbene non necessaria, può essere utile negli isolati provenienti da colture di sorveglianza, sia per definire se si tratti di *A. baumannii MDR*, sia a scopo epidemiologico.

La presenza dell'antibiogramma nel referto tuttavia potrebbe indurre ad effettuare terapie antibiotiche inappropriate; andrà quindi inserita una nota esplicativa al referto, riportante la seguente dicitura:

“Colonizzazione da Acinetobacter baumannii multi-resistente: non è indicato un trattamento antibiotico in assenza di segni di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo”.

In caso di *outbreak* occorrerà coinvolgere centri capaci di investigare, avvalendosi di metodi di *tipizzazione molecolare* (analisi di macrorestrizione, pulsed-field gel electrophoresis).

CAPITOLO 4

Aspetti Epidemiologici

DRAFT

1. ECOLOGIA

A. COMMENSALISMO

I batteri del genere *Acinetobacter* si comportano *di norma* da **commensali**, ma *occasionalmente* possono causare delle infezioni nosocomiali, in particolare a carico dei pazienti maggiormente vulnerabili.¹⁹⁰

B. OPPORTUNISMO

I batteri appartenenti ad *Acinetobacter spp.* si comportano da **batteri opportunisti**, in ambito assistenziale.

Secondo l'OMS, gli *Acinetobacter* sono **patogeni opportunisti**, che possono causare infezioni del tratto urinario, batteriemia, polmonite, meningite ed infezioni secondarie della ferita.¹⁹¹

Secondo l'ECDC, gli *Acinetobacter* appartenenti alle varie specie sono tutti **patogeni opportunisti**.¹⁹²

Nei soggetti a rischio, difatti, *Acinetobacter* si comporta da **patogeno opportunisti**, causando prevalentemente infezioni delle vie respiratorie, infezioni urinarie e sepsi e meno frequentemente meningiti, endocarditi, infezioni di ferite ed altre forme o localizzazioni di infezione.¹⁹³

C. COLONIZZAZIONE

È necessario ed importante saper distinguere i *casi di colonizzazione* dai *casi d'infezione*:¹⁹⁴

- ❑ La **colonizzazione** equivale infatti alla **presenza di microrganismi sulle superfici cutanee e/o mucose e/o in altri siti**, in **assenza o senza evidenza d'invasione tissutale o di reazione infiammatoria loco regionale e/o sistemica e/o risposta dell'ospite**.
- ❑ L' **infezione** consiste, viceversa, **nella presenza di microrganismi sulle superfici cutanee e/o mucose e/o in altri siti in presenza o con evidenza di invasione tissutale e reazione infiammatoria**; essa implica l' **invasione**, la **moltiplicazione del microrganismo** e la **risposta loco regionale e/o sistemica dell'ospite**.

Per essere in grado di poter assumere decisioni razionali ed efficaci è fondamentale l'attenta valutazione della **significatività clinica**, in modo da saper distinguere tra lo *stato di colonizzazione* e lo *stato di infezione*.¹⁹⁵

¹⁹⁰ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, op. cit.

¹⁹¹ idem.

¹⁹² ECDC, *Surveillance Report, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, op. cit..

¹⁹³ Regione Friuli Venezia Giulia, op. cit.

¹⁹⁴ idem

¹⁹⁵ SIMPIOS, *I batteri gram negativi multiresistenti: un problema emergente e di attualità. Indicazioni gestionali*, Documento approvato dal Consiglio Direttivo Simpios il 27 settembre 2010, [Per assumere decisioni razionali è fondamentale l'attenta valutazione della significatività clinica, potendosi spesso trattare di colonizzazioni e non di infezioni. È quanto si verifica, ancor più frequentemente, con *A. baumannii*. Per poter definire il significato clinico di questi isolamenti è quindi necessaria una stretta collaborazione fra microbiologo, infettivologo e clinico.]

La **colonizzazione** viene anche definita come la:

“ Presenza di un microrganismo sulla superficie o all’interno dell’ospite, con moltiplicazione dello stesso, che diventa parte della flora microbica, ma senza manifestazioni cliniche o reazioni immunitarie rilevabili al momento dell’isolamento. Il microrganismo colonizzante diventa parte della flora microbica residente dell’ospite ”. ¹⁹⁶

“ Proliferazione e persistenza di un microrganismo in un ambiente, come per esempio superfici esterne (epidermide) o interne del corpo (intestino, polmoni). Perché sussista una colonizzazione, il microrganismo deve persistere almeno per un periodo più lungo rispetto a quello previsto in un organo specifico. La popolazione di microrganismi può calare, ma ad un ritmo inferiore rispetto alla normale eliminazione; si può trattare di una popolazione stabile o di una popolazione in crescita. La colonizzazione può essere effettuata da microrganismi innocui e utili o da microrganismi patogeni. La possibile comparsa di effetti non è indicata ”. ¹⁹⁷

In realtà, soprattutto per *A. baumannii*, si può spesso trattare di **colonizzazioni** e non viceversa di infezioni. ¹⁹⁸

Per poter definire il *significato clinico* degli isolamenti di *Acinetobacter*, si rende quindi utile (se non necessaria) una stretta collaborazione fra le tre figure del *microbiologo*, dell’*infettivologo* e del *clinico*. ¹⁹⁹

Di fatto, fino al 25% degli adulti sani possono presentare **colonizzazione cutanea**, mentre il 7% degli *adulti* e dei *lattanti* presentano **colonizzazione faringea**; inoltre può essere riscontrata colonizzazione del *tratto gastrointestinale*, essendo quest’ultimo il principale **serbatoio dei ceppi resistenti**. ²⁰⁰

L’ospite **colonizzato/infettato** si trasforma in un **serbatoio permanente** di *A. baumannii*. ²⁰¹

Può **colonizzare** anche le mani e il **faringe del personale sanitario**. ²⁰²

Acinetobacter baumannii si caratterizza per la capacità di **colonizzare** la cute dei pazienti o di individui sani, senza tuttavia causare la malattia. ²⁰³

L’APIC definisce **colonizzazione da MDR Ab** come “la presenza di MDR Ab *nel* o *sul* corpo, senza segni o sintomi di infezione in atto”. ²⁰⁴

La trasmissione di **batteri colonizzati** ad un paziente suscettibile, tuttavia, può causare infezioni. ²⁰⁵

Acinetobacter baumannii ha inoltre la capacità di formare **biofilm**, che può giocare un ruolo nel **processo di colonizzazione**. ²⁰⁶

¹⁹⁶ Finzi G, Aparo U.L. et al., *Governo e gestione dell’igiene nelle strutture sanitarie*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2006.

¹⁹⁷ Consiglio dell’Unione Europea, Direttiva 2005/25/CE del consiglio del 14 marzo 2005 che modifica l’allegato VI della direttiva 91/414/CEE per quanto riguarda i prodotti fitosanitari contenenti microrganismi, *Gazzetta ufficiale dell’Unione europea* 8.4.2005. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0025&from=IT> .

¹⁹⁸ SIMPIOS, *op. cit.*

¹⁹⁹ SIMPIOS, *idem*.

²⁰⁰ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

²⁰¹ *idem*

²⁰² *idem*

²⁰³ Camp C., Tatum O. L., *op.cit.*

²⁰⁴ APIC, *op. cit.* [Colonization with MDR Ab: Presence of MDR Ab in or on body without signs or symptoms of active infection.].

²⁰⁵ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.*

²⁰⁶ *idem*

D. BIOFILM

Come si è detto già, *Acinetobacter baumannii* ha la capacità di formare **biofilm**, che può esercitare una funzione importante nel **processo di colonizzazione**.²⁰⁷

Un **biofilm** è un aggregato di microrganismi, nel quale le cellule aderiscono l'una all'altra, oppure ad una superficie (nel contesto di una matrice auto-prodotta, costituita da DNA extracellulare, proteine, e polisaccaridi).²⁰⁸

Le cellule, che formano i biofilm sono morfologicamente, metabolicamente, e fisiologicamente diverse dalle loro controparti (forme corrispettive) planctoniche.²⁰⁹

I **biofilm** aumentano la resistenza batterica nei confronti della **disinfezione**, consentendo inoltre alle cellule partecipanti uno scambio di *geni di resistenza*, col risultato di facilitare ulteriormente la persistenza del patogeno.²¹⁰

E. HABITAT

Per alcuni l'**habitat** è: “ il contesto ambientale, in cui vivono e si riproducono gli organismi appartenenti ad una o diverse specie, con riferimento, sia alle componenti *biotiche* (organismi autotrofi ed eterotrofi), che a quelle *abiotiche* (fattori chimici e fisici dell'ambiente, sia naturali che artificiali)”.²¹¹

Le specie di *Acinetobacter* sono *ubiquitarie*, ovvero *onnipresenti* in natura.^{212, 213, 214}

Esse sono state trovate / sono riscontrabili:

- ❑ sul **suolo**²¹⁵ o nel **suolo**,^{216, 217, 218}
- ❑ nell'**acqua**^{219, 220, 221} e nelle **acque reflue**.²²²
 - gli *Acinetobacter* sono stati isolati nel 97% dei campioni provenienti da *acque superficiali naturali*, in concentrazioni superiori a 100/ ml,²²³
 - essi sono presenti in una percentuale compresa tra l'1,0 e il 5,5% dei microrganismi rilevati con metodo HPC in campioni di *acqua potabile* e sono stati isolati in una percentuale compresa tra il 5 e il 92% dei campioni di *acqua di rubinetto*,²²⁴

²⁰⁷ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.*

²⁰⁸ idem

²⁰⁹ idem

²¹⁰ idem.

²¹¹ De Carneri I., *Parassitologia generale e umana*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1981 [Habitat. Ambiente di vita. Denominazione generica del contesto ambientale di una o più specie, con riferimento sia alle componenti biotiche che a quelle abiotiche].

²¹² APIC, *op. cit.* [Acinetobacter species are ubiquitous in nature and have been found on or in soil, water, animals and humans.].

²¹³ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

²¹⁴ Siegrist H., *op. cit.*

²¹⁵ APIC, *op. cit.*

²¹⁶ idem

²¹⁷ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

²¹⁸ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, *op. cit.*

²¹⁹ APIC, *op. cit.*

²²⁰ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

²²¹ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, *op. cit.*

²²² idem

²²³ idem

²²⁴ idem

- in uno studio condotto negli USA, concernente le *acque sotterranee non trattate*, è stata rilevata una presenza di *Acinetobacter* spp. nel 38% delle *acque sotterranee*, con una concentrazione media di 8 batteri /100 ml. Detto studio evidenziò, che la *produzione di muco* (che rappresenta un *fattore di virulenza* per quanto concerne *A. calcoaceticus*) da parte di *isolati di acqua di pozzo* non era significativamente diverso da quello degli *isolati clinici*, il che fece ritenere, che anche i ceppi isolati da acque sotterranee sono in possesso di un certo grado di *patogenicità*.²²⁵

- nelle **piante**,²²⁶
- in **alcuni animali**,²²⁷
- negli **esseri umani**:²²⁸

- nella *flora cutanea di persone sane (flora microbica naturale della cute)*^{229, 230, 231} e il più spesso nelle cute delle *zone corporee umide* (ascelle, inguine, spazi interdigitali),²³²
- nella *faringe*,²³³
- nell'*intestino retto*,²³⁴
- talora nel *tratto respiratorio di persone sane*.^{235, 236}

F. SERBATOIO

Un *serbatoio* viene, in genere, definito come:

- “ *La specie animale o vegetale, o il substrato inanimato, in cui l'agente patogeno ha il suo habitat naturale e da cui può essere trasmesso ad ospiti recettivi* ”.²³⁷
- “ *Qualsiasi superficie animata o inanimata su cui un agente infettivo può sopravvivere, diventando una fonte di trasmissione ad un ospite sensibile* ”.²³⁸

In realtà, il **serbatoio principale** è costituito dall'uomo (essenzialmente vie respiratorie, cute e apparato digerente), anche il germe può essere molto spesso riscontrato nell'**ambiente** (sifoni, rubinetterie, acqua, suolo).²³⁹

²²⁵ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, op. cit.

²²⁶ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

²²⁷ APIC, op. cit.

²²⁸ idem

²²⁹ Siegrist H., op. cit.

²³⁰ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, op. cit.

²³¹ APIC, op. cit.

²³² CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, op. cit.

²³³ APIC, op. cit.

²³⁴ idem

²³⁵ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, op. cit.

²³⁶ APIC, op. cit.

²³⁷ Finzi G., Aparo U.L. et al., op. cit.

²³⁸ APIC, op. cit. [Reservoir: Any animate or inanimate surface in which an infectious agent may survive to become a source of transmission to a susceptible host.].

²³⁹ HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, Procedure interdisciplinaire prévention et contrôle de l'infection, PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT PORTEUR D'ACINETOBACTER BAUMANNII MULTI-RESISTANT (ou autre bactérie à Gram négatif non fermentative, sur recommandation PCI), **Date de mise en application**: décembre 2011; **dernière mise à jour** : janvier 2015, http://vigigerme.hug-ge.ch/library/pdf/procedure_acinetobacter_mr.pdf.

E, difatti, *Acinetobacter* spp. è ampiamente distribuito in natura ed in ambiente ospedaliero, in forma parassitaria o in forma di vita libera, sia in substrati animati che inanimati.²⁴⁰

Esso è in grado di sopravvivere, sia su superfici umide, che su superfici asciutte, fino a 6 giorni, ed in un ampio *range* di temperatura e di pH: l'insieme di questi fattori rende conto dell'influenza del **serbatoio ambientale** sulla diffusione ed il mantenimento di epidemie nosocomiali.²⁴¹

Acinetobacter spp. è sia in grado di *vivere sulla cute*, che in grado di *sopravvivere nell'ambiente*: in entrambi i casi per diversi giorni.²⁴²

Acinetobacter spp. può anche colonizzare un paziente o vivere in un paziente, senza provocare tuttavia infezioni o causare sintomi, in particolare nelle **ferite aperte** o nei **siti di tracheostomia**.²⁴³

Come abbiamo già avuto modo di dire, si tratta di un **microrganismo opportunist**, presente come *colonizzatore cutaneo* fino al 25% degli adulti sani e come *colonizzatore faringeo* nel 7% degli adulti e dei *lattanti*, essendo pure riscontrabile nel *tratto gastrointestinale*, che in definitiva rappresenta il **principale serbatoio** dei **ceppi resistenti**.²⁴⁴

In particolare, per quel che riguarda i batteri appartenenti alla specie *Acinetobacter baumannii*, è noto che :

- ❑ *Acinetobacter baumannii* vive e si moltiplica non solo nel suolo e nell'acqua, ma anche sulla cute di persone sane, soprattutto in ambito sanitario,²⁴⁵
- ❑ può *colonizzare* anche le mani e il *faringe* del **personale sanitario**,²⁴⁶
- ❑ l'ospite **colonizzato/infettato** si trasforma in un **serbatoio permanente** di *A. baumannii*,²⁴⁷
- ❑ tali batteri sono isolabili dalla cute, dalla faringe e dall'intestino retto degli esseri umani e vengono inclusi tra i microrganismi, associati all'assistenza sanitaria, che si comportano da **colonizzatori** delle **vie respiratorie**.²⁴⁸

G. SORGENTE (O FONTE)

Una **sorgente di infezione** viene definita come:

- ❑ “Primo anello della catena epidemiologica delle malattie infettive. Nelle malattie infettive contagiose specifiche la sorgente di infezione è l'uomo o l'animale malato, i suoi escreti, i suoi secreti, i suoi prodotti, in quanto contengono l'agente eziologico vivo e virulento. Per prodotti si intendono parti del corpo o il cadavere. Nelle infezioni ospedaliere la sorgente di infezione spesso è rappresentata dal personale sanitario, che è sano. Non sempre sono in gioco microrganismi patogeni ma, spesso, patogeni opportunisti”²⁴⁹
- ❑ “ Per sorgente di infezione si intende invece il soggetto (uomo o animale) che elimina i parassiti consentendone la trasmissione all'ospite recettivo. La principale sorgente di infezione è in genere

²⁴⁰ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

²⁴¹ idem

²⁴² WHO, Western Pacific Region, *op.cit.*

²⁴³ idem

²⁴⁴ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

²⁴⁵ WHO, Western Pacific Region, *op. cit.*

²⁴⁶ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

²⁴⁷ idem

²⁴⁸ APIC, *op. cit.* [*Acinetobacter baumannii* is known to be recoverable from the skin, throat and rectum of humans, and has been reported to be a healthcare-acquired colonizer of the respiratory tract.].

²⁴⁹ Finzi G., Aparo U.L. et al., *op. cit.*

rappresentata dall'uomo malato. Accanto ad esso è però importante considerare i *portatori*, rappresentati dai soggetti che, pur non essendo malati, albergano nel loro organismo ed eliminano agenti patogeni.”²⁵⁰

Sia i **pazienti** con *colonizzazione da MDRAb*, che i pazienti con *infezione da MDRAb* possono comportarsi da **fonte di trasmissione** nei confronti di *altri pazienti nelle strutture sanitarie*.²⁵¹

Anche il **personale sanitario** può comportarsi da *fonte di trasmissione* del germe.

Abbiamo già visto, infatti che *Acinetobacter baumannii* può *colonizzare* sia le *mani* che il *faringe* del **personale sanitario**.²⁵²

Secondo alcuni autori, il meccanismo più frequentemente implicato nella trasmissione dell'infezione, nelle epidemie nosocomiali, è rappresentato dal trasporto del germe attraverso le **mani degli operatori sanitari** (*trasmissione crociata*).²⁵³

D'altra parte, sono stati descritti focolai epidemici, nei quali si è verificata una trasmissione crociata attraverso **guanti di lattice contaminati** (*Acinetobacter baumannii* aderisce al lattice).²⁵⁴

H. CONTESTI ASSISTENZIALI INTERESSATI

I batteri appartenenti ad *Acinetobacter spp.* sono batteri opportunisti, *in ambito assistenziale*.

Acinetobacter baumannii è responsabile di *epidemie ospedaliere*, specie nelle **unità di terapia intensiva**.

Anche i batteri, appartenenti alle altre specie di *Acinetobacter spp.*, possono essere responsabili di epidemie, specie nelle *unità di terapia intensiva* ed, in particolare, nei *centri per i grandi ustionati*.

La comparsa e la rapida diffusione di batteri multiresistenti, che appartengono al complesso *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* e che sono causa di infezioni nosocomiali, sono fonte di preoccupazione per le strutture sanitarie.²⁵⁵

²⁵⁰ Meloni C., Pelissero G., *Igiene*, Casa Editrice Ambrosiana, 2007.

²⁵¹ West Virginia Bureau for Public Health, Department of Health & Human Resources, Division of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Healthcare Provider Information Sheet for Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAb), October 2012, <http://www.dhhr.wv.gov/oeps/disease/HAI/Documents/MDRab%20staff%20guide.pdf> .

²⁵² Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

²⁵³ idem

²⁵⁴ idem

²⁵⁵ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, *op. cit.*

I. SPECIE ISOLATE DALL'UOMO

Verosimilmente, delle 41 specie descritte, sia da Nemec che da Euzeby, solamente 18 specie sono state isolate dall'uomo.

TABELLA 10. Specie isolate dall'uomo.^{256, 257}

1	<i>A. baumannii</i>
2	<i>A. beijerinckii</i>
3	<i>A. bereziniae</i>
4	<i>A. guillouiae</i>
5	<i>A. gyllenbergii</i>
6	<i>A. haemolyticus</i>
7	<i>A. johnsonii</i>
8	<i>A. junii</i>
9	<i>A. lwoffii</i>
10	<i>A. nosocomialis</i>
11	<i>A. parvus</i>
12	<i>A. pittii</i>
13	<i>A. radioresistens</i>
14	<i>A. schindleri</i>
15	<i>A. seifertii</i>
16	<i>A. soli</i>
17	<i>A. ursingii</i>
18	<i>A. variabilis</i>

Tra le specie identificate, che si ritrovano nell'uomo, sono citate :²⁵⁸

- ❑ *A. baumannii*,
- ❑ *A. lwoffii*,
- ❑ *A. johnsonii*,
- ❑ *A. radioresistens*.

Secondo l'ECDC, molti membri del genere *Acinetobacter* sono considerati *onnipresenti* in natura, ma ciò non può essere affermato per le specie, appartenenti al gruppo *A. baumannii*; e se, di fatto, alcune specie di *Acinetobacter* appartenenti al gruppo di *A. baumannii* sono state isolate dalla cute e dalle mucose di individui in *ambito comunitario*, tuttavia, la percentuale dei soggetti "portatori" (attraverso la cute o le feci) di specie appartenenti al gruppo di *A. baumannii* è molto bassa.²⁵⁹

²⁵⁶ Nemec A., *op. cit.*

²⁵⁷ Euzeby J.P., *op. cit.*

²⁵⁸ Donelli G., *op. cit.*

²⁵⁹ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.* [While many members of the *Acinetobacter* genus are considered ubiquitous in nature, this is not the case with the species that belong to the *A. baumannii* group, *Acinetobacter* species other than the non-*baumannii* group have been isolated from the skin and mucous membranes of people in the community; however, carriage rates of species belonging to the *A. baumannii* group on the skin and in the faeces have been reported as very low.].

2. TEMPO DI SOPRAVVIVENZA

Il tempo di sopravvivenza del germe è variabile.

Secondo Kramer, molte specie di batteri gram negativi, tra cui *Acinetobacter spp.*, **possono sopravvivere anche per mesi** ed, in particolare, *Acinetobacter* può sopravvivere su *superfici inanimate asciutte per un periodo compreso tra 3 giorni e 5 mesi.*²⁶⁰

TABELLA 11. Persistenza dei batteri clinicamente rilevanti sulle superfici asciutte inanimate

Table 1: Persistence of clinically relevant bacteria on dry inanimate surfaces.

Type of bacterium	Duration of persistence (range)	Reference(s)
Acinetobacter spp.	3 days to 5 months	[18, 25, 28, 29, 87, 88]
<i>Bordetella pertussis</i>	3 – 5 days	[89, 90]
<i>Campylobacter jejuni</i>	up to 6 days	[91]
<i>Clostridium difficile</i> (spores)	5 months	[92–94]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i>	≤ 30 hours	[14, 95]
<i>Chlamydia psittaci</i>	15 days	[90]
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7 days – 6 months	[90, 96]
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	1–8 days	[21]
<i>Escherichia coli</i>	1.5 hours – 16 months	[12, 16, 17, 22, 28, 52, 90, 97–99]
Enterococcus spp. including VRE and VSE	5 days – 4 months	[9, 26, 28, 100, 101]
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 days	[90]
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 90 minutes	[23]
<i>Klebsiella</i> spp.	2 hours to > 30 months	[12, 16, 28, 52, 90]
<i>Listeria</i> spp.	1 day – months	[15, 90, 102]
<i>Mycobacterium bovis</i>	> 2 months	[13, 90]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 day – 4 months	[30, 90]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 – 3 days	[24, 27, 90]
<i>Proteus vulgaris</i>	1 – 2 days	[90]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 hours – 16 months; on dry floor: 5 weeks	[12, 16, 28, 52, 99, 103, 104]
<i>Salmonella typhi</i>	6 hours – 4 weeks	[90]
<i>Salmonella typhimurium</i>	10 days – 4.2 years	[15, 90, 105]
<i>Salmonella</i> spp.	1 day	[52]
<i>Serratia marcescens</i>	3 days – 2 months; on dry floor: 5 weeks	[12, 90]
<i>Shigella</i> spp.	2 days – 5 months	[90, 106, 107]
<i>Staphylococcus aureus</i> , including MRSA	7 days – 7 months	[9, 10, 16, 52, 99, 108]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 – 20 days	[90]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 days – 6.5 months	[90]
<i>Vibrio cholerae</i>	1 – 7 days	[90, 109]

La capacità di *Acinetobacter spp.* di persistere nell'ambiente *per parecchi mesi* e la sua *multi-resistenza* sono molto temute.²⁶¹

È evidente, pertanto, l'importanza di una **sistematica disinfezione delle superfici**, ove si consideri che *Acinetobacter spp.* può sopravvivere o persistere *sulle superfici anche per mesi*, rappresentando così *una fonte continua di trasmissione.*²⁶²

Secondo l'OMS *Acinetobacter* può vivere sulla cute ed è in grado di sopravvivere nell'ambiente per diversi giorni.²⁶³

²⁶⁰ Kramer A., Schwebke I., Kampf G., *How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review*, BMC Infectious Diseases 2006, 6:130, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1564025/>.

²⁶¹ HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, *op. cit.*

²⁶² Kramer A., Schwebke I., Kampf G., *op.cit.* [Conclusion: The most common nosocomial pathogens may well survive or persist on surfaces for months and can thereby be a continuous source of transmission if no regular preventive surface disinfection is performed.].

²⁶³ WHO, Western Pacific Region, *op. cit.*

Secondo l'APIC, *Acinetobacter* è in grado di sopravvivere per **lungi periodi di tempo** sulle **superfici inanimate**.²⁶⁴

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex (*A. baumannii*) può essere presente nell'uomo, come **colonizzante** (a livello cutaneo, nel tratto respiratorio e digerente) e può essere isolato in ambiente sanitario (resiste nell'ambiente, può **sopravvivere fino ad 1 mese**).²⁶⁵

Questa **lunga sopravvivenza in ambiente sanitario** - unitamente alla **multi farmaco-resistenza** ed alla **potenziale colonizzazione** e alla **trasmissione da contatto** (mediata dalle mani, dagli strumenti e dalle attrezzature) - rappresentano alcuni elementi di difficoltà nell'ambito del controllo e della prevenzione delle infezioni da *Acinetobacter*.²⁶⁶

Secondo alcuni autori *Acinetobacter baumannii* può contribuire alla formazione di **biofilm** e sopravvivere per mesi sulle **superfici asciutte**.²⁶⁷

Acinetobacter spp. è capace di sopravvivere sia su **superfici umide**, che su superfici asciutte, **fino a 6 giorni** ed in un ampio **range** di temperatura e di pH.²⁶⁸

L'insieme di questi fattori testimonia l'influenza del **serbatoio ambientale** sulla diffusione ed il mantenimento di epidemie nosocomiali.²⁶⁹

3. PERIODO D'INCUBAZIONE

Il tempo, che intercorre fra la penetrazione del microorganismo e l'esplosione della malattia, qualora questa si manifesti, prende il nome di **periodo di incubazione**.²⁷⁰

Secondo alcuni il **tempo di incubazione** di *Acinetobacter* spp è **variabile**.^{271, 272}

Secondo altri, invece, **non è definito**.²⁷³

Altri ancora, dei quali peraltro non è dato conoscere l'attendibilità scientifica, riportano un **periodo di incubazione** di 3-6 giorni.²⁷⁴

²⁶⁴ APIC, *op.cit.* [*Acinetobacter* is capable of surviving for extended periods of time on inanimate surfaces.].

²⁶⁵ Regione Friuli Venezia Giulia, *op.cit.*

²⁶⁶ APIC, *op. cit.* [*Acinetobacter* is capable of surviving for extended periods of time on inanimate surfaces. This prolonged survival in the healthcare environment - along with multidrug resistance, colonization potential, and contact transmission (hands, instruments, equipment) - are some of the challenging factors in *Acinetobacter* prevention and control .].

²⁶⁷ Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, QUEBEC, Fiche technique sur les mesures intérimaires de prévention et de contrôle des infections à *Acinetobacter baumannii* multirésistant, Dernière mise à jour : 2013-12-19, http://csssgranit.qc.ca/connexion/documents/Fiche_tech_-_A._baumanni_2013-12-19.pdf .

²⁶⁸ Alvarez-Ossorio G. et al., *op. cit.*

²⁶⁹ idem

²⁷⁰ Meloni C., Pelissero G., *op. cit.*

²⁷¹ CHUV, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Pathologies et Microorganismes, *Acinetobacter* spp (*multiresistant ou non*) *aux Soins Intensifs: infection/colonization*, Dernière modification le 03.08.2012, http://www.hpci.ch/hh_home/hh_docu_accueil/hh_micropatho.htm?fiche=smp_h_w_mp_125&lettre=A .

²⁷² CHUV, idem, *Acinetobacter* spp *dans les services des soins*, Dernière modification le 03.08.2012, http://www.hpci.ch/hh_home/hh_docu_accueil/hh_micropatho.htm?fiche=smp_h_w_mp_126&lettre=A .

²⁷³ CHU Saint-Étienne, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, La Prévention et surveillance des I.N. (25/02/2015) *Acinetobacter baumannii*, Fiche individuelle état civil agent infectieux, <http://www.chu-st-etienne.fr/ProfessionnelSante/Hygiene/ConsultationFiches/ConsultationWeb.aspx?choix=agent#> .

²⁷⁴ QUIZLET, Quiz #8, <https://quizlet.com/56490552/quiz-8-flash-cards/>

4. DISSEMINAZIONE

A. OSPITI

- Uomini
- Animali
- Piante

B. ZONOSI

Nessuna.

L'EFSA (European Food Safety Authority) non inserisce l'infezione da *Acinetobacter* nell'elenco delle zoonosi.

Siamo addivenuti a tale conclusione, dopo aver visionato il portale ed alcuni importanti documenti dell'agenzia, quali:

- EFSA and ECDC, *The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014*, EFSA Journal 2016, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-zoonotic-bacteria-humans-animals-food-EU-summary-report-2014.pdf>.

Riportiamo di seguito, quanto riferito dall'EFSA, in merito alle zoonosi.²⁷⁵

Le **zoonosi** sono infezioni o malattie, che possono essere trasmesse direttamente o indirettamente tra gli animali e gli esseri umani, per esempio attraverso il consumo di alimenti contaminati o attraverso il contatto con animali infetti.

Negli esseri umani, la **gravità del loro quadro clinico** può variare da forme con sintomatologia modesta, a forme che possono mettere in pericolo la vita.

La ricerca indica, che **tra un terzo e la metà di tutte le malattie infettive umane** sono di origine zoonotica, cioè, sono trasmesse da animali.

Circa il **75% delle nuove malattie**, che hanno colpito gli esseri umani, nel corso degli ultimi 10 anni, hanno avuto origine da animali o prodotti di origine animale.

Le **zoonosi**, che colpiscono l'uomo possono avere origine negli animali domestici o negli animali selvatici; questi ultimi costituiscono un serbatoio sempre più importante per la malattie umane, come è stato evidenziato in gruppi di popolazione a rischio, tra cui i cacciatori, i turisti che si avventurano o campeggiano nelle foreste, e gli speleologi.²⁷⁶

²⁷⁵ EFSA - European Food Safety Authority, ZOOTIC DISEASES, <http://www.efsa.europa.eu/it/node/867191> [Zoonoses are infections or diseases that can be transmitted directly or indirectly between animals and humans, for instance by consuming contaminated foodstuffs or through contact with infected animals. The severity of these diseases in humans varies from mild symptoms to life-threatening conditions. Research indicates that between one third and one half of all human infectious diseases have a zoonotic origin, that is, are transmitted from animals. About 75% of the new diseases that have affected humans over the past 10 years (such as the West Nile Virus) have originated from animals or products of animal origin.].

²⁷⁶ Christou L., The global burden of bacterial and viral zoonotic infections, *Clinical Microbiology and Infections*, Vol. 17, Issue 3, March 2011, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2010.03441.x/full> [Zoonoses affecting humans can originate in domestic animals or in wildlife; the latter are becoming an increasingly important reservoir for human disease, as recognized in susceptible human groups, including hunters, adventurous tourists camping in forests or cave explorers.].

Una recente rassegna di tutti i patogeni umani ha dimostrato, che la maggioranza delle malattie infettive che colpiscono gli esseri umani è di natura zoonotica: delle 1415 specie registrate, come patogeni per gli esseri umani nel 2001, 868 (**uno sconcertante 61%**) potrebbe essere qualificato come **zoonosi**.²⁷⁷

C. VETTORI

Nessuno

D. PORTE D'INGRESSO

Le principali porte di ingresso (vie di penetrazione) del germe sono le seguenti :²⁷⁸

- cutaneo-mucosa,
- digestiva.

E. SITI D'INFEZIONE

A. baumannii è responsabile di infezioni a carico di *sedi anatomiche* molto differenti :²⁷⁹

- polmoni
- cute e tessuti molli,
- apparato urinario,
- ecc.

F. MATERIALI BIOLOGICI INFETTANTI

I *principali materiali infettanti* di origine umana sono:²⁸⁰

- feci,
- urine,
- materiale proveniente da lesioni cutanee,
- secrezioni respiratorie.

²⁷⁷ Christou L., *op. cit.* [A detailed evaluation of all human pathogens a few years ago demonstrated that the majority of infectious species affecting humans are of a zoonotic nature [3]: of the 1415 species recorded as pathogenic for humans in 2001, 868 (a staggering 61%) could be characterized as zoonotic.].

²⁷⁸ CHU Saint-Étienne, *op. cit.*

²⁷⁹ HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, *op. cit.*

²⁸⁰ CHU Saint-Étienne, *op. cit.*

5. RAPPORTO PARASSITA – OSPITE

A. PATOGENICITÀ ²⁸¹

Acinetobacter spp è un batterio *opportunist*.²⁸²

Non sempre è responsabile d'*infezione* e può semplicemente limitarsi a *colonizzare* la cute o le mucose.

Nei pazienti immuno-compromessi può causare diversi tipi di infezione, talora gravi, quali: infezioni polmonari, setticemie, infezioni di ferite o di ustioni, ecc.²⁸³

Acinetobacter spp. è responsabile di epidemie, soprattutto nelle unità di *terapia intensiva*^{284, 285} e nei centri per grandi ustionati.²⁸⁶

Gli *Acinetobacter* sono i principali responsabili di *infezioni nosocomiali*, che rappresentano circa il 10% del totale delle infezioni nosocomiali: esse possono consistere in setticemie, meningiti, ascessi vari, infezioni del tratto urinario, polmoniti, ecc.²⁸⁷

Acinetobacter baumannii è la specie più frequentemente riscontrata in questo tipo di infezioni.²⁸⁸

La *patogenicità* varia senza dubbio, in funzione della farmaco-resistenza dei ceppi isolati.

L'incrementata resistenza agli antibiotici da parte degli *Acinetobacter* rende infatti difficile il trattamento delle infezioni dagli stessi provocate.²⁸⁹

Per contro, giova qui ricordare l'esistenza di ceppi di *Acinetobacter non multi-resistenti (non MDR)*, vale a dire *Acinetobacter sensibili agli antibiotici*.²⁹⁰

B. VIRULENZA

Esistono diverse definizioni di virulenza:

- “La **virulenza** è il *grado di patogenicità* sviluppato da un determinato stipite, appartenente ad una specie microbica patogena, nei confronti di un determinato ospite”²⁹¹
- “Grado di patogenicità di un microrganismo, come indicato dalla percentuale di casi mortali e/o dalla sua abilità di invadere i tessuti dell'ospite. Viene misurata sperimentalmente dalla dose media letale (DL50) o dalla dose infettiva media (DI50)”²⁹²;

²⁸¹ Meloni C., Pelissero G., *op. cit.* [La **patogenicità** è la capacità di una specie batterica di causare la malattia infettiva in una data specie animale.]

²⁸² CHUV, *Acinetobacter spp dans les services des soins*, *op.cit.*

²⁸³ InVS, Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant aux antibiotiques, France. Point sur la situation au 10 février 2004, http://www.invs.sante.fr/presse/2004/le_point_sur/inf_a_baumannii_110204/.

²⁸⁴ HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, *op. cit.*

²⁸⁵ CHUV, *Acinetobacter spp dans les services des soins*, *op.cit.*

²⁸⁶ idem

²⁸⁷ CTCB, FICHE TECHNIQUE: *Acinetobacter baumannii*, *op. cit.*

²⁸⁸ idem

²⁸⁹ idem

²⁹⁰ CHUV, *Acinetobacter spp dans les services des soins*, *op. cit.* [Acinetobacter **non multi resistente** (non MDR): germe sensibile a più di due famiglie di antibiotici abitualmente utilizzati per trattare questo tipo di germe].

²⁹¹ Meloni C., Pelissero G., *op. cit.*

²⁹² Finzi G, Aparo U.L. et al., *op.cit.*

- “Misurazione del grado di attitudine di un microrganismo a causare una malattia, indicato dalla gravità della malattia indotta. Misura della dose (dimensione dell’inoculo) necessaria per causare un determinato grado di patogenicità. In ambito sperimentale viene misurata con la dose letale media (DL50) o la dose infettiva media (DI50)”.²⁹³

Acinetobacter spp. è raramente responsabile di malattia in individui sani.

In particolare, *A. baumannii* possiede una *virulenza relativamente bassa*, rispetto ad altri patogeni nosocomiali, quali MRSA, e si limita a colpire prevalentemente i pazienti gravemente malati, che sono ospiti di unità di terapia intensiva.

Il gruppo *A. baumannii* possiede un limitato numero di **fattori di virulenza**, motivo per cui le infezioni causate da tali batteri si verificano con maggiore frequenza in soggetti gravemente malati o altrimenti debilitati.²⁹⁴

Detti fattori includerebbero lo strato liposaccaridico del germe, la batteriocina, l’incapsulamento, la prolungata sopravvivenza in ambienti asciutti.²⁹⁵

Altri fattori di virulenza di *A. baumannii* sono illustrati nella Tabella 12 .

TABELLA 12. Fattori di virulenza di *A. baumannii*.²⁹⁶

Virulence factor (gene)	Proposed role in pathogenesis	Reference(s)
OmpA (<i>ompA</i>)	Induction of apoptosis in host cells, adherence and invasion of epithelial cells, biofilm formation, surface motility, serum resistance	Choi <i>et al.</i> (2005, 2008), Kim <i>et al.</i> (2009), Gaddy <i>et al.</i> (2009)
Lipopolysaccharide (<i>lpsB</i>)	Evasion of the host immune response, triggering the host inflammatory response	Luke <i>et al.</i> (2010)
Capsular polysaccharide (<i>ptk</i> and <i>epsA</i>)	Evasion of the host immune response, growth in serum	Russo <i>et al.</i> (2011)
Phospholipase (A15_2989)	D Serum resistance, bacterial dissemination, <i>in vivo</i> bacterial survival	Jacobs <i>et al.</i> (2010)
Penicillin-binding protein 7/8 (<i>pbpG</i>)	Peptidoglycan biosynthesis, cellular stability, growth in serum	Russo <i>et al.</i> (2009)
Outer membrane vesicles	Delivery of virulence factors to the cytoplasm of host cells, transfer of genetic material between bacterial cells	Jin <i>et al.</i> (2011), Rumbo <i>et al.</i> (2011)
Acinetobactin-mediated iron acquisition system	Provides iron needed to persist in the host, causes cell apoptosis	Gaddy <i>et al.</i> (2012)

L’ECDC ritiene, che la prolungata sopravvivenza nell’ambiente esterno possa costituire un fattore importante per la diffusione nosocomiale, in particolare nelle unità di terapia intensiva (UTI).²⁹⁷

Secondo altre fonti, *Acinetobacter baumannii* ospita un certo numero di *fattori di forte virulenza*.²⁹⁸

²⁹³ Consiglio dell’Unione Europea, Direttiva 2005/25/CE, *op. cit.*

²⁹⁴ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.* [The *A. baumannii* group has a limited number of virulence factors, which is why infections due to this bacterium are more likely to occur in critically ill or otherwise debilitated individuals.].

²⁹⁵ *idem* [In fact, outside of the organism’s lipopolysaccharide layer, the majority of virulence factors, including bacteriocin, encapsulation and a prolonged viability under dry conditions, seem to favour a prolonged survival rather than invasive disease.].

²⁹⁶ Raka L., Mulliqi-Osmani G., Begolli L., Kurti A., Lila G., Bajrami R., Jaka-Loxha A., *Acinetobacter*, in *Infection Control*, Chapter 5, ISBN 978-953-51-1145-0, INTECH, Published: May 29, 2013, <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/43158.pdf>

²⁹⁷ ECDC, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, *op. cit.* [Prolonged survival in the environment is likely to be a major contributing factor to nosocomial spread, particularly in intensive care units (ICUs).]

²⁹⁸ Camp C., Tatum O. L., *op. cit.*

Questi fattori comprendono:²⁹⁹

- ❑ l'adesione a superfici solide e asciutte e la persistenza su di esse,
- ❑ la capacità di ottenere nutrienti essenziali come il ferro,
- ❑ l'adesione alle cellule epiteliali e la loro successiva distruzione,
- ❑ la capacità di alcuni ceppi di produrre gelatinasi e proteinasi, che danneggiano i tessuti dell'ospite.

C. CARICA INFETTANTE/INFETTIVITÀ^{300, 301}

La *carica infettante* (ovvero la *dose minima infettante*) è sconosciuta.

In altri termini, l'*infettività*, valutabile in termini di numero di organismi necessari per indurre l'infezione, non è nota.

D. CONTAGIOSITÀ³⁰²

Il *periodo di contagiosità* dura fino a quando una persona risulta infetta o colonizzata dal germe.³⁰³

E. LETALITÀ³⁰⁴

Acinetobacter spp. può essere causa di morte oppure contribuire a provocare la morte in pazienti gravemente ammalati.³⁰⁵

Sebbene le infezioni causate da *A. baumannii* siano in genere di “modesta importanza”, tuttavia per la gravità delle condizioni di salute dei pazienti colpiti, il *tasso grezzo di mortalità* è in genere pari al 20-60%, mentre la *mortalità attribuibile* è pari a circa il 10-20%.³⁰⁶

La *letalità*, conseguente alle infezioni nosocomiali da *Acinetobacter baumannii* varia tra il 17 e il 46% per le *setticemie* e può raggiungere il 70% nei casi di *polmonite*.³⁰⁷

²⁹⁹ Camp C., Tatum O. L., *op.cit.*

³⁰⁰ Meloni C., Pelissero G., *op. cit.* [Per *carica infettante* si intende il numero minimo di microrganismi necessario a provocare l'infezione. Tale quantità è molto variabile da una specie all'altra di microrganismi e, nell'ambito della stessa specie, può essere diversa a seconda dell'ospite.].

³⁰¹ Finzi G., Aparo U.L. et al., *op. cit.* [Capacità di un microrganismo di penetrare in un organismo ospite e di moltiplicarsi determinando una infezione. L'infettività viene misurata dalla proporzione dei soggetti che presentano una infezione causata da un determinato microrganismo patogeno sulla totalità dei soggetti contagiati dal medesimo patogeno].

³⁰² idem [Capacità di un microrganismo di essere trasmesso da una persona all'altra. Viene misurata dalla proporzione dei soggetti venuti a contatto con un determinato microrganismo patogeno e la totalità dei soggetti esposti al medesimo patogeno.].

³⁰³ CHUV, *Acinetobacter* spp dans les services des soins, *op. cit.*

³⁰⁴ Rothman K. J., *Epidemiologia*, Idelson-Gnocchi, 2007 [La misura epidemiologica più semplice della prognosi è il tasso di letalità (*case fatality rate*). A dispetto del nome, questa misura è una proporzione d'incidenza più che un vero tasso. È il numero di casi recentemente diagnosticati che muoiono a causa della malattia.].

³⁰⁵ West Virginia Bureau for Public Health. Department of Health & Human Resources, Healthcare Provider Information Sheet for Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB), October 2012, <http://www.dhhr.wv.gov/oeps/disease/HAI/Documents/MDRAB%20staff%20guide.pdf> .

³⁰⁶ Falagas M. E., Rafailidis P. I., Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue, *BioMed Central*, Published: 31 May 2007. <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc5911> .

³⁰⁷ InVS, Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant aux antibiotiques, *op. cit.*

6. FREQUENZA DEGLI ISOLATI E PRINCIPALI RESISTENZE

A. DATI NAZIONALI (RIFERITI SOLO ALLE ICU)

Secondo uno studio condotto in Italia, nel quadro del Progetto SITIN, gli *Acinetobacter* rientrerebbero negli otto microrganismi maggiormente isolati nel contesto delle terapie intensive (ICU). Nel corso del biennio 2009-2010, *Acinetobacter baumannii* è risultato il terzo germe - più frequentemente isolato nelle ICU, dopo *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.³⁰⁸

È da segnalare, come *A. baumannii* sia stato il terzo responsabile in ordine di frequenza di BSI nel 2009 ed il secondo nel 2010 (Tabella 13).³⁰⁹

TABELLA 13. Progetto SITIN 2009-10, Principali germi isolati per tipo di infezione

Tabella 9. Principali microrganismi isolati per tipo di infezione (solo microrganismi con almeno 10 isolati, ordinamento secondo il germe più frequente)										
	2009									
	Totale		BSI		CRI3		IVU		PN	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
N. microrganismi	2.758		837	.	404	.	33	.	1.484	.
Microrganismi										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	478	17,3	95	11,4	33	8,2	7	21,2	343	23,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	464	16,8	125	14,9	69	17,1	-	-	270	18,2
<i>Acinetobacter spp.</i>	301	10,9	94	11,2	30	7,4	2	6,1	175	11,8
<i>Klebsiella spp.</i>	252	9,1	78	9,3	29	7,2	4	12,1	141	9,5
<i>Escherichia coli</i>	197	7,1	53	6,3	9	2,2	8	24,2	127	8,6
<i>Enterococcus spp.</i>	146	5,3	76	9,1	24	5,9	3	9,1	43	2,9
<i>Proteus spp.</i>	58	2,1	17	2	6	1,5	1	3	34	2,3
2010										
	Totale		BSI		CRI3		IVU		PN	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
N. microrganismi	2.552		782	.	363	.	24	.	1.383	.
Microrganismi										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	376	14,7	74	9,5	40	11	4	16,7	258	18,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	372	14,6	98	12,5	37	10,2	1	4,2	236	17,1
<i>Acinetobacter spp.</i>	342	13,4	95	12,1	38	10,5	5	20,8	204	14,8
<i>Klebsiella spp.</i>	290	11,4	93	11,9	26	7,2	2	8,3	169	12,2
<i>Escherichia coli</i>	204	8,0	59	7,5	13	3,6	2	8,3	130	9,4
<i>Enterococcus spp.</i>	144	5,6	69	8,8	32	8,8	4	16,7	39	2,8
<i>Proteus spp.</i>	45	1,8	7	0,9	4	1,1	2	8,3	32	2,3
Legenda										
BSI	batteriemie		CRI3	batteriemie associate a catetere						
IVU	infezioni delle vie urinarie		PN	polmoniti						
UTI	Unità di terapia intensiva									

³⁰⁸ CCM/ASSR Emilia Romagna, Sorveglianza nazionale delle infezioni in terapia intensiva (Progetto SITIN). Rapporto (dati 2009-2010), marzo 2013. [Il germe più frequentemente isolato è stato *Pseudomonas aeruginosa*, seguito da *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*. È da segnalare come *A. baumannii*, che rappresenta il terzo germe isolato in ordine di frequenza, sia stato la terza causa di BSI nel 2009 e la seconda nel 2010 (Tabella 9). Per quel che riguarda le resistenze agli antibiotici, la pan-resistenza di *P. aeruginosa* è passata da 20,5% nel 2009 a 25,1% nel 2010; il tasso di meticillino-resistenza di *S. aureus* è passata dal 46,1% al 41,1%; infine i ceppi di *A. baumannii* resistenti ai carbapenemi, che rappresentavano il 67,7% degli isolati nel 2009, sono passati nel 2010 all'83,9% (Tabelle 10 e 11).]

³⁰⁹ idem

Per quel che riguarda le resistenze agli antibiotici, i ceppi di *A. baumannii* resistenti ai carbapenemi, che rappresentavano il 67,7% degli isolati nel 2009, sono passati nel 2010 all'83,9% (Tabelle 14 e 15).³¹⁰

TABELLA 14. Progetto SITIN 2009-10, Principali resistenze per tipo di microrganismo

Tabella 10. Principali resistenze (codice previsto dal protocollo) per tipo di microrganismo											
2009											
Microrganismi	Antibioticoresistenza [§]										totale
	-1 [§]		0 [§]		1 [§]		2 [§]		3 [§]		
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70	14,6	203	42,5	10	2,1	97	20,3	98	20,5	478
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	4,1	231	49,8	214	46,1	.	-	.	-	464
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	4,3	84	28	203	67,7	.	-	.	-	300
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	5	3,4	68	45,6	67	45	9	6	.	-	149

2010											
Microrganismi	Antibioticoresistenza [§]										totale
	-1		0		1		2		3		
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31	8,3	155	41,3	5	1,3	90	24	94	25,1	375
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	3,5	206	55,4	153	41,1	.	-	.	-	372
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	3,6	42	12,5	282	83,9	.	-	.	-	336
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	4	2,8	82	56,9	55	38,2	3	2,1	.	-	144

Legenda
§

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
0 <i>P. aeruginosa</i> non multiresistente	0 <i>A. baumannii</i> sensibile al carbapenemico
1 <i>P. aeruginosa</i> non multiresistente, ma resistente al carbapenemico	1 <i>A. baumannii</i> resistente al carbapenemico
2 <i>P. aeruginosa</i> multiresistente ma sensibile al carbapenemico	-1 il dato di resistenza non è stato testato
3 <i>P. aeruginosa</i> multiresistente e contemporaneamente resistente al carbapenemico	<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>faecium</i>
-1 la resistenza al carbapenemico non è testata	0 ampicillina sensibile e vancomicina sensibile
	1 ampicillina resistente e vancomicina sensibile
	2 ampicillina resistente e vancomicina resistente
	-1 non testata la resistenza
<i>Staphylococcus aureus</i>	
0 oxacillina sensibile	
1 oxacillina resistente	
-1 non testata la resistenza	

³¹⁰ CCM/ASSR Emilia Romagna, (Progetto SITIN) Rapporto (dati 2009-2010), op. cit.

**TABELLA 15 b. Progetto SITIN 2009-10,
Principali resistenze per tipo di microorganismo e per tipo di infezione**

Legenda	
BSI	batteriemie
IVU	infezioni delle vie urinarie
UTI	Unità di terapia intensiva
CRI3	batteriemie associate a catetere
PN	polmoniti

§

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
0 <i>P. aeruginosa</i> non multiresistente	0 <i>A. baumannii</i> sensibile al carbapenemico
1 <i>P. aeruginosa</i> non multiresistente, ma resistente al carbapenemico	1 <i>A. baumannii</i> resistente al carbapenemico
2 <i>P. aeruginosa</i> multiresistente ma sensibile al carbapenemico	-1 il dato di resistenza non è stato testato
3 <i>P. aeruginosa</i> multiresistente e contemporaneamente resistente al carbapenemico	<i>Enterococcus faecalis e faecium</i>
-1 la resistenza al carbapenemico non è testata	0 ampicillina sensibile e vancomicina sensibile
	1 ampicillina resistente e vancomicina sensibile
	2 ampicillina resistente e vancomicina resistente
	-1 non testata la resistenza
<i>Staphylococcus aureus</i>	
0 oxacillina sensibile	
1 oxacillina resistente	
-1 non testata la resistenza	

DRAFT

Per quanto riguarda il 2011, invece, *Acinetobacter* spp. (248) è risultato il quarto germe - più frequentemente isolato nelle ICU, dopo *Pseudomonas aeruginosa* (298), *Klebsiella* spp. (290) e *Staphylococcus aureus* (272) (Tabella 16a).³¹¹

Nel corso del 2012, inoltre, *Acinetobacter* spp. (275) è risultato il quarto germe - più frequentemente isolato nelle ICU, dopo *Klebsiella* spp. (429), *Pseudomonas aeruginosa* (369) e *Staphylococcus aureus* (347) (Tabella 16a).³¹²

**TABELLA 16a. Progetto SITIN 2011-12,
Principali microrganismi isolati, totale e per tipo di infezione**

		Tabella 6. Principali microrganismi isolati, totale e per tipo di infezione			
		Totale			
		2011		2012	
		n	%	n	%
totale microrganismi		2.013	100,0	2.854	100,0
totale microrganismi (esclusi miceti, virus e altri batteri)		1.847	91,8	2.585	90,6
Cocchi Gram positivi	totale	577	28,7	835	29,3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	272	13,5	347	12,2
	Stafilococchi coagulasi-negativi	130	6,5	229	8,0
	<i>Enterococcus faecalis</i>	75	3,7	100	3,5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19	0,9	13	0,5
	<i>Enterococcus faecium</i>	18	0,9	77	2,7
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	0,8	0	0,0
	<i>Staphylococcus spp</i>	15	0,7	27	0,9
	altri stafilococchi coagulasi-negativi (CNS)	10	0,5	0	0,0
	<i>Streptococcus spp</i> non specificato	0	0,0	22	0,8
	altro	22	1,1	20	0,7
Enterobacteriaceae	totale	607	30,2	986	34,5
	<i>Klebsiella spp</i>	290	14,4	429	15,0
	<i>Escherichia coli</i>	148	7,4	206	7,2
	<i>Enterobacter spp</i>	55	2,7	148	5,2
	<i>Serratia spp</i>	33	1,6	86	3,0
	<i>Proteus spp</i>	27	1,3	47	1,6
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21	1,0	30	1,1
	<i>Citrobacter spp</i>	17	0,8	15	0,5
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0,0	12	0,4
	altro	16	0,8	13	0,5
	Bacilli gram-negativi	totale	663	32,9	764
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		298	14,8	369	12,9
<i>Acinetobacter spp</i>		248	12,3	275	9,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>		43	2,1	23	0,8
<i>Haemophilus influenzae</i>		37	1,8	44	1,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		35	1,7	47	1,6
altro		2	0,1	6	0,2

(continua)

³¹¹ CCM/ASSR Emilia Romagna, *Sorveglianza nazionale delle infezioni in terapia intensiva (Progetto SITIN) Rapporto 2011-2012*, ottobre 2014.

³¹² idem

**TABELLA 16b. Progetto SITIN 2011-12,
Principali microrganismi isolati, totale e per tipo di infezione**

		BSI				
		2011		2012		
		n	%	n	%	
totale microrganismi		949	100,0	1.440	100,0	
totale microrganismi (esclusi funghi, virus, batteri)		858	90,4	1.287	89,4	
Cocchi Gram positivi	totale	330	34,8	537	37,3	
	Stafilococchi coagulasi-negativi	117	12,3	200	13,9	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	101	10,6	141	9,8	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	52	5,5	77	5,3	
	<i>Enterococcus faecium</i>	15	1,6	60	4,2	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	1,5	0	0,0	
	<i>Staphylococcus spp</i>	10	1,1	21	1,5	
	altri stafilococchi coagulasi-negativi (CNS)	5	0,5	0	0,0	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0,4	7	0,5	
	<i>Streptococcus spp</i>	0	0,0	13	0,9	
	altro	12	1,3	18	1,3	
	Enterobacteriaceae	totale	282	29,7	472	32,8
		<i>Klebsiella spp</i>	145	15,3	213	14,8
<i>Escherichia coli</i>		59	6,2	94	6,5	
<i>Enterobacter spp</i>		28	3,0	78	5,4	
<i>Serratia spp</i>		18	1,9	50	3,5	
<i>Proteus spp</i>		10	1,1	23	1,6	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		10	1,1	7	0,5	
<i>Citrobacter spp</i>		10	1,1	4	0,3	
<i>Enterobacter cloacae</i>		0	0,0	0	0,0	
altro		2	0,2	3	0,2	
Bacilli gram-negativi	totale	246	25,9	278	19,3	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	116	12,2	133	9,2	
	<i>Acinetobacter spp</i>	106	11,2	115	8,0	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	1,2	6	0,4	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	8	0,8	8	0,6	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	0,5	15	1,0	
	altro	0	0,0	1	0,1	

(continua)

**TABELLA 16c. Progetto SITIN 2011-12,
Principali microrganismi isolati, totale e per tipo di infezione**

		PN				
		2011		2012		
		n	%	n	%	
totale microrganismi		1.045	100,0	1.394	100,0	
totale microrganismi (esclusi funghi, virus, batteri)		972	93,0	1.280	91,8	
Cocchi Gram positivi	totale	245	23,4	294	21,1	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	171	16,4	206	14,8	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	21	2,0	20	1,4	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	1,4	6	0,4	
	Stafilococchi coagulasi-negativi, non specificati	13	1,2	29	2,1	
	<i>Staphylococcus spp</i> non specificato	5	0,5	6	0,4	
	altri stafilococchi coagulasi-negativi (CNS)	5	0,5	0	0,0	
	<i>Enterococcus faecium</i>	3	0,3	16	1,1	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0,2	0	0,0	
	<i>Streptococcus spp</i> non specificato	0	0,0	9	0,6	
	altro	10	1,0	2	0,1	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	totale	315	30,1	502	36,0
		<i>Klebsiella spp</i> , non specificata	145	13,9	216	15,5
<i>Escherichia coli</i>		82	7,8	104	7,5	
<i>Enterobacter spp</i> , non specificato		27	2,6	70	5,0	
<i>Proteus spp</i> , non specificato		17	1,6	24	1,7	
<i>Serratia spp</i> , non specificata		15	1,4	36	2,6	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		9	0,9	22	1,6	
<i>Citrobacter spp</i> non specificato		7	0,7	11	0,8	
<i>Enterobacter cloacae</i>		0	0,0	12	0,9	
altro		13	1,2	7	0,5	
Bacilli gram-negativi	totale	412	39,4	484	34,7	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	180	17,2	235	16,9	
	<i>Acinetobacter spp</i> , non specificato	142	13,6	160	11,5	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	30	2,9	32	2,3	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	29	2,8	16	1,1	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	29	2,8	36	2,6	
	altro	2	0,2	5	0,4	

(continua)

**TABELLA 16d. Progetto SITIN 2011-12,
Principali microrganismi isolati, totale e per tipo di infezione**

		IVU			
		2011		2012	
		n	%	n	%
totale microrganismi		19	100,0	20	100,0
totale microrganismi (esclusi funghi, virus, batteri)		17	89,5	18	90,0
Cocchi Gram positivi	totale	2	10,5	4	20,0
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	10,5	3	15,0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Streptococcus spp non specificato</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Staphylococcus spp non specificato</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Stafilococchi coagulase-negativi, non specificati</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Enterococcus faecium</i>	0	0,0	1	5,0
	Altro	0	0,0	0	0,0
Enterobacteriaceae	Totale	10	52,6	12	60,0
	<i>Escherichia coli</i>	7	36,8	8	40,0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	10,5	1	5,0
	<i>Klebsiella spp, non specificata</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Enterobacter spp, non specificato</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Serratia spp, non specificata</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Proteus spp, non specificato</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Citrobacter spp non specificato</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0,0	0	0,0
	altro	1	5,3	3	15,0
Bacilli Gram negativi	totale	5	26,3	2	10,0
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	15,8	1	5,0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	10,5	1	5,0
	<i>Acinetobacter spp, non specificato</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0,0	0	0,0
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,0	0	0,0
	altro	0	0,0	0	0,0

Legenda
BSI batteriemia
PN polmonite
IVU infezione delle vie urinarie

Nel 2012 *Klebsiella spp.* è stata la prima causa di batteriemia, mentre *Pseudomonas aeruginosa* è stata la prima causa di polmonite.³¹³

Per quel che riguarda le resistenze agli antibiotici, un isolato su 4 di *Pseudomonas aeruginosa* è risultato resistente ai carbapenemi. I tassi di meticillino-resistenza di *Staphylococcus aureus* nel 2012 sono stati superiori al 50%, variando significativamente secondo il materiale di isolamento.³¹⁴

I ceppi di *A. baumannii resistenti ai carbapenemi* hanno rappresentato la **totalità** degli isolati, che sono stati testati nel 2011, ed **oltre il 75%** di quelli che sono stati testati nel 2012.³¹⁵

³¹³ CCM/ASSR Emilia Romagna, (Progetto SITIN) Rapporto 2011-2012, op. cit.

³¹⁴ idem

³¹⁵ idem

B. DATI EUROPEI ³¹⁶

Acinetobacter spp. è stato incluso nell'elenco delle specie batteriche, soggette a sorveglianza nell'ambito della rete europea di monitoraggio dei sistemi nazionali denominata EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) ³¹⁷, per un periodo di prova di due anni, ed i dati sono stati raccolti per il 2012 e il 2013.

A causa delle difficoltà di *identificazione delle specie*, la sorveglianza è stata finora limitata a livello di *genere* (vale a dire *Acinetobacter* spp.) e gli antibiotici posti sotto sorveglianza si limitano ad un gruppo per il quale esistono chiare linee guida riguardo ai test di sensibilità ed ai criteri interpretativi.

Sono state rilevate nette *differenze di resistenza* agli antimicrobici, all'interno degli *Acinetobacter* spp. isolati in Europa, essendo state segnalate *percentuali di resistenza* generalmente più elevate nei paesi del sud dell'Europa, rispetto a quelli del nord Europa.

FLUOROCHINOLONI

Nel 2013 : la percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra lo 0 % (Norvegia) ed il 95 % (Grecia) (v. Figura 2).

Il Belgio, Lussemburgo e Malta hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura. L'Islanda non ha segnalato isolati di *Acinetobacter* nel 2013.

Nel 2014 : la percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra il 2,9 % (Danimarca) ed il 95,3 % (Grecia) (v. Figura 6).

Il Belgio, l'Islanda e il Lussemburgo hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura.

AMINOGLICOSIDI

Nel 2013 : la percentuale di isolati resistenti agli aminoglicosidi nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra lo 0 % (Finlandia) ed il 92,1 % (Croazia) (v. Figura 3).

Il Belgio, il Lussemburgo e Malta hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura. L'Islanda non ha segnalato isolati di *Acinetobacter* nel 2013.

Nel 2014 : la percentuale di isolati resistenti agli aminoglicosidi nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra il 1,7 % (Danimarca) e l'89,1 % (Italia) (v. Figura 7).

Il Belgio, l'Islanda e il Lussemburgo hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura.

³¹⁶ ECDC, Surveillance Report, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013, *op. cit.* [For a test period of two years, *Acinetobacter* spp. was added to the list of bacterial species under surveillance in EARS-Net and data have been collected for 2012 and 2013.].

³¹⁷ EARS NET = European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. EARS-Net is a European wide network of national surveillance systems, providing European reference data on antimicrobial resistance for public health purposes. The network is coordinated and funded by the European Centre for Disease Prevention and Control.

CARBAPENEMI

Nel 2013 : la percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra lo 0 % (Finlandia e Norvegia) ed il 90,6 % (Grecia) (v. Figura 4).

Il Belgio, Lussemburgo e Malta hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura. L'Islanda non ha segnalato isolati di *Acinetobacter* nel 2013.

Nel 2014 : la percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra lo 0 % (Olanda) ed il 93,2 % (Grecia) (Figura 8).

Il Belgio, l'Islanda e il Lussemburgo hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura.

RESISTENZA COMBINATA (FLUOROCHINOLONI, AMINOGLICOSIDI E CARBAPENEMI)

Nel 2013 : la resistenza combinata ai fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi ha rappresentato il fenotipo di resistenza più comune, essendo presente nel 47,6% degli isolati.

La percentuale di isolati con resistenza combinata nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa tra lo 0 % (Finlandia, Irlanda e Norvegia) e l' 86,6 % (Croazia) (v. Figura 5).

Il Belgio, Lussemburgo e Malta hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura.

Nel 2014 : la percentuale di isolati con resistenza combinata nei paesi con più di 10 segnalazioni è risultata compresa varia tra lo 0 % (Finlandia, Irlanda e Norvegia) e l' 86,6 % (Croazia) (v. Figura 9).

Il Belgio, l'Islanda e il Lussemburgo hanno segnalato meno di 10 isolati e pertanto non sono stati inclusi nella figura.

POLIMIXINA

Complessivamente, il 5% degli isolati è risultato resistente alla polimixina.

Oltre l'80% degli isolati polimixina-resistenti sono stati segnalati dalla Grecia e dall'Italia.

Figura 2

Figure 3.17. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2013

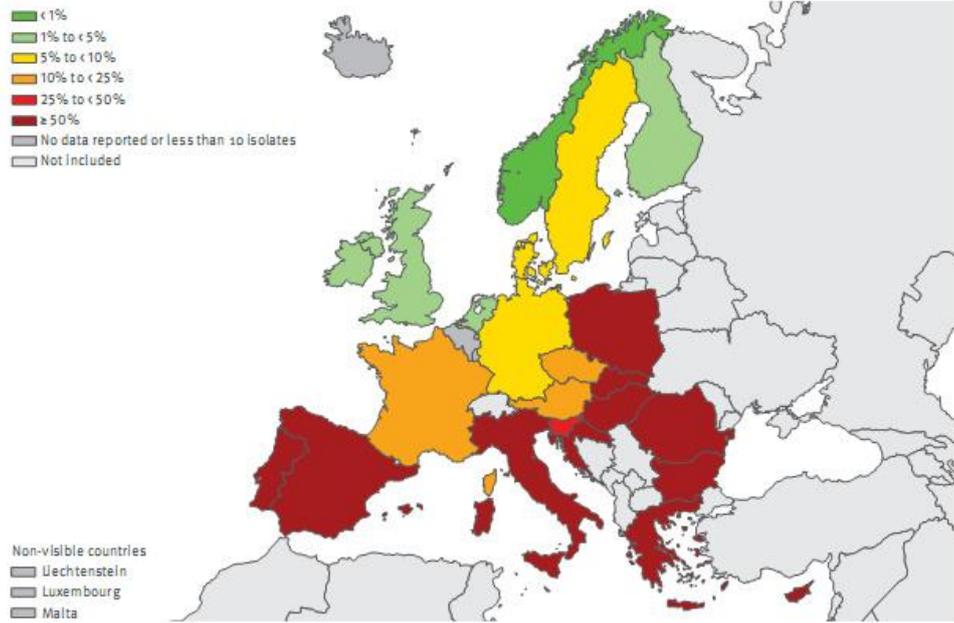


Figura 3

Figure 3.18. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2013

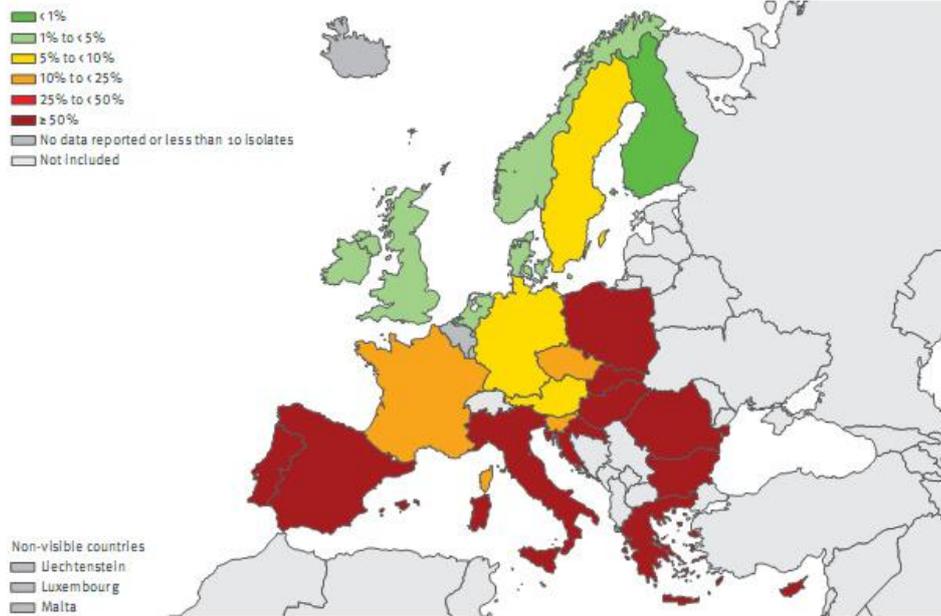


Figura 4

Figure 3.19. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2013

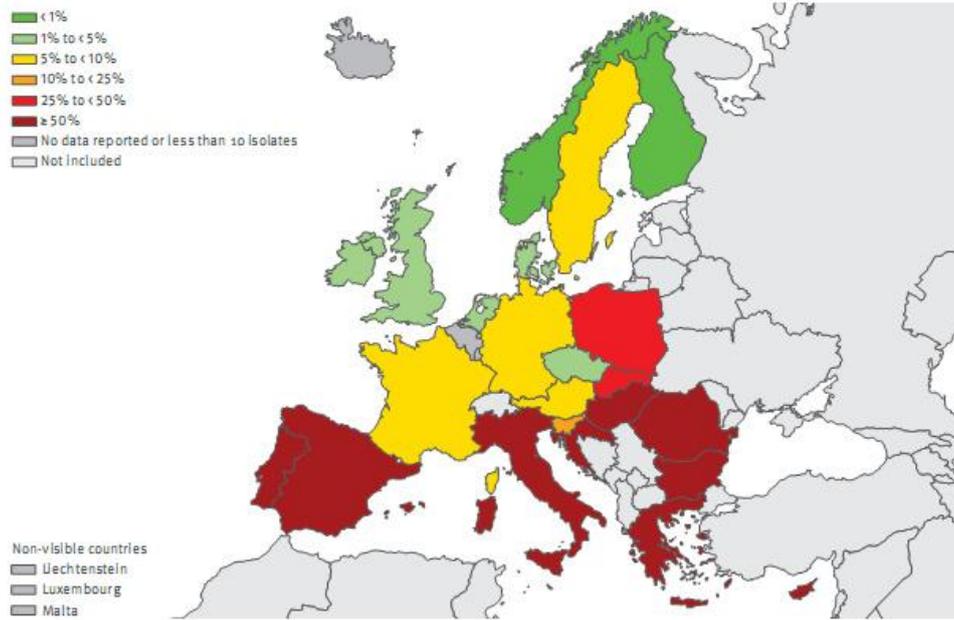


Figura 5

Figure 3.20. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA, 2013

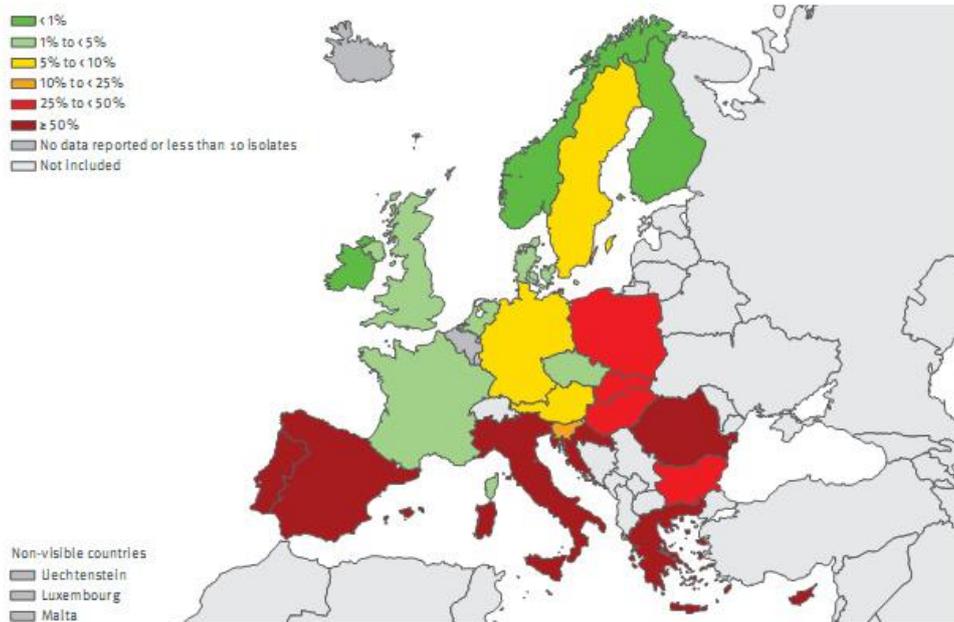


Figura 6

Figure 3.17. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2014

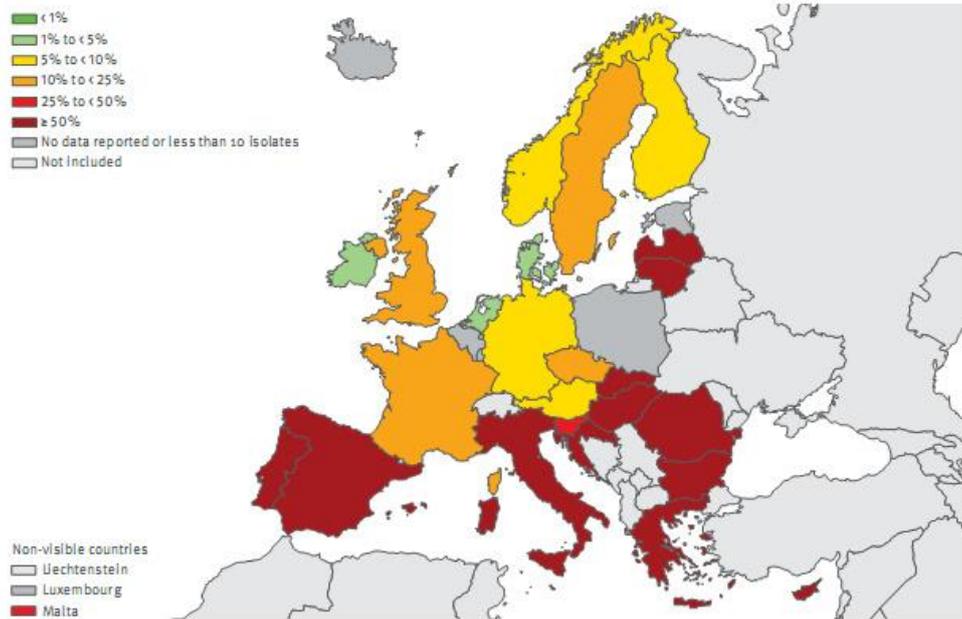


Figura 7

Figure 3.18. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2014

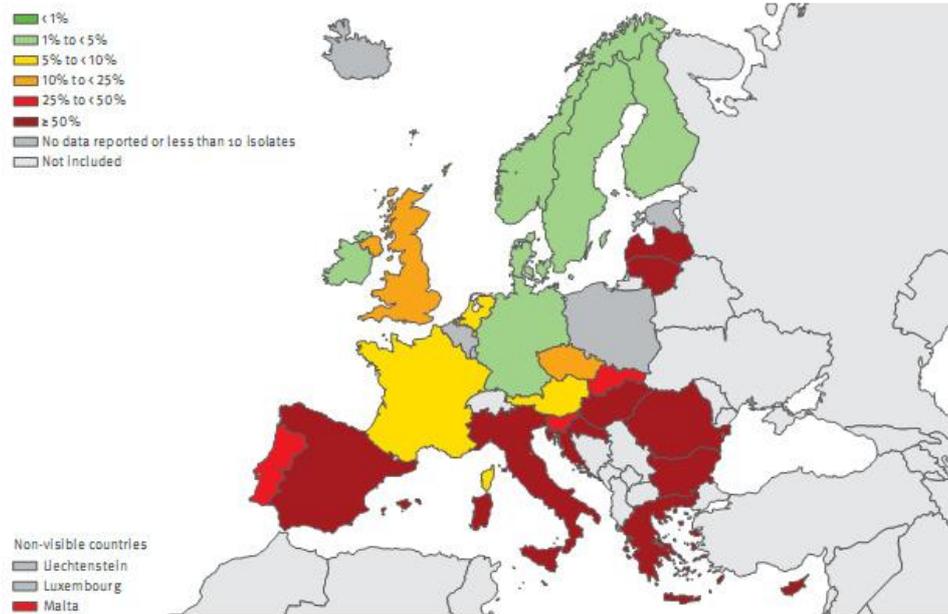


Figura 8

Figure 3.19. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014

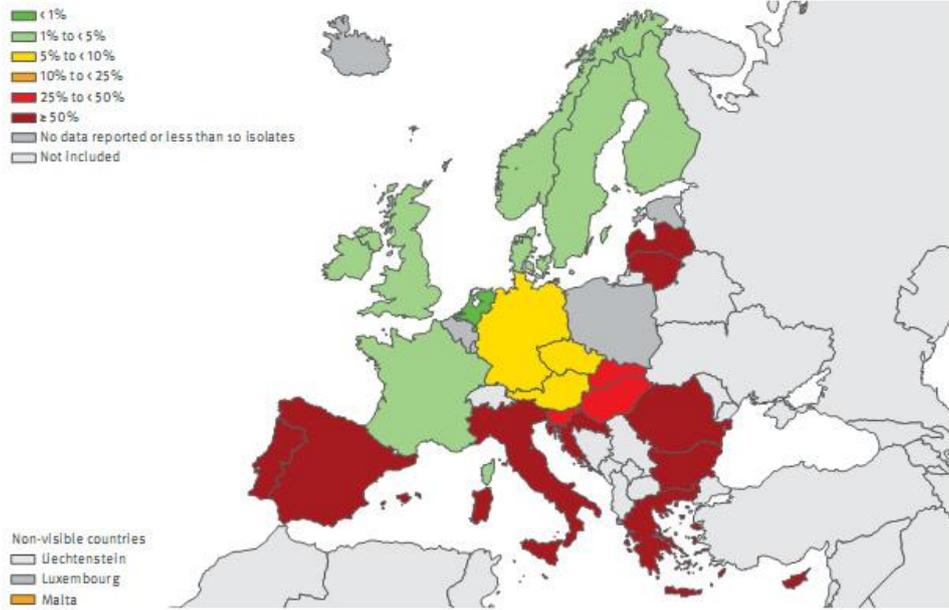
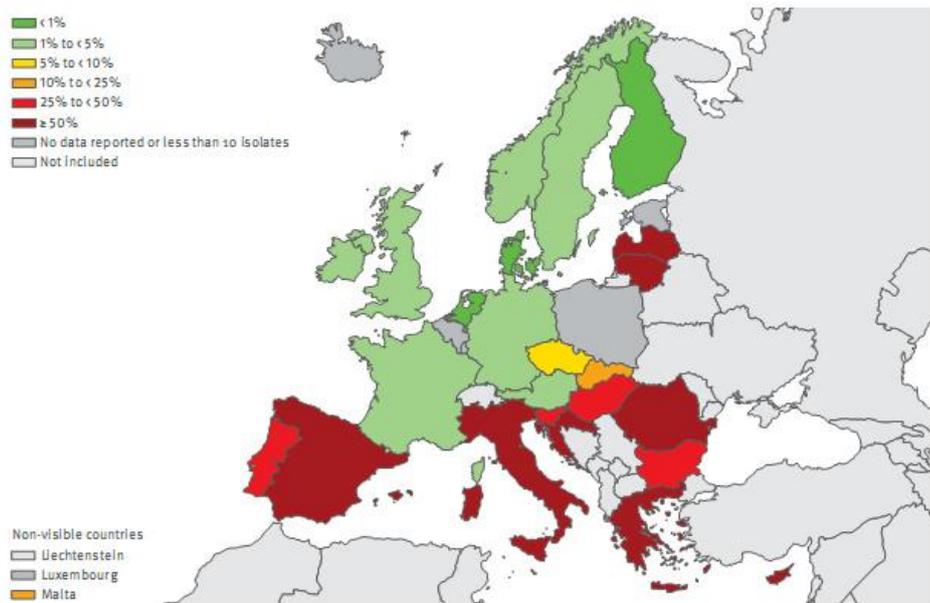


Figura 9

Figure 3.20. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



7. FATTORI DI RISCHIO

In primo luogo va evidenziato, che i batteri appartenenti al genere *Acinetobacter* comportano un *rischio molto basso* per le persone sane.³¹⁸

Secondo l'OMS, i fattori che predispongono all'infezione/malattia da *Acinetobacter* sono essenzialmente i seguenti :³¹⁹

- ❑ tumori maligni;
- ❑ ustioni;
- ❑ chirurgia maggiore;
- ❑ condizioni di immunosoppressione (ad esempio: nei neonati e negli anziani).

Secondo i CDC di Atlanta, i soggetti maggiormente suscettibili all'infezione sono rappresentati da:³²⁰

- ❑ persone, che hanno un sistema immunitario indebolito;
- ❑ persone affette da una malattia polmonare cronica;
- ❑ diabete;
- ❑ pazienti ospedalizzati, in particolare:
 - quelli molto gravi sottoposti a ventilazione;
 - quelli che necessitano di una degenza prolungata;
 - quelli che presentano delle ferite aperte;
 - quelli sottoposti a trattamento con dispositivi invasivi, come cateteri urinari.

Altre fonti riportano:³²¹

- ❑ immuno-compromissione;
- ❑ malattia polmonare cronica;
- ❑ diabete;
- ❑ ferite aperte;
- ❑ degenza prolungata o degenza in unità di cura a lungo termine;
- ❑ dispositivi medici invasivi, quali: cateteri urinari, cateteri endovenosi centrali, ventilatori;
- ❑ uso prolungato di antibiotici.

Per quanto concerne i *fattori di rischio per l'infezione correlata con la quotaparte* di batteri del gruppo *A. baumannii*, l'ECDC include i seguenti:³²²

- ❑ età avanzata;
- ❑ presenza di malattie gravi soggiacenti;
- ❑ immunosoppressione;
- ❑ traumi maggiori ed ustioni;

³¹⁸ CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op.cit.*

³¹⁹ OMS, *Guías para la calidad del agua potable*, *op. cit.*

³²⁰ CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, *op.cit.* [Transmission of *Acinetobacter* infection. *Acinetobacter* poses very little risk to healthy people. However, people who have weakened immune systems, chronic lung disease, or diabetes may be more susceptible to infections with *Acinetobacter*. Hospitalized patients, especially very ill patients on a ventilator, those with a prolonged hospital stay, those who have open wounds, or any person with invasive devices like urinary catheters are also at greater risk for *Acinetobacter* infection. *Acinetobacter* can be spread to susceptible persons by person-to-person contact or contact with contaminated surfaces.].

³²¹ West Virginia Bureau for Public Health., *op. cit.*

³²² ECDC, Surveillance Report, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013, *op. cit.*

- ❑ procedure invasive;
- ❑ presenza di cateteri;
- ❑ ventilazione meccanica;
- ❑ degenza ospedaliera prolungata;
- ❑ precedente somministrazione di antibiotici.

Per quanto riguarda i rischi di acquisizione di un *ceppo multiresistente* (MDR) appartenente al gruppo *A. baumannii* :

- ❑ secondo l'ECDC i rischi sono sovrapponibili e i fattori di rischio includono:³²³
 - ventilazione meccanica prolungata;
 - prolungata degenza in una ICU o prolungata degenza ospedaliera;
 - esposizione a pazienti infetti o colonizzati;
 - aumentata frequenza di interventi chirurgici;
 - incremento della gravità della malattia;
 - trattamento con farmaci ad ampio spettro, in particolare: cefalosporine di terza generazione, fluorchinoloni e carbapenemi.
- ❑ secondo Hernandez e colleghi, i fattori di rischio, che predispongono i pazienti alla colonizzazione o infezione da **ceppi multiresistenti di *A. baumannii*** sono simili a quelli individuati per altri microrganismi multiresistenti ed includono:³²⁴
 - fattori relativi all'ospite:
 - chirurgia maggiore recente;
 - traumi;
 - ustioni;
 - fattori ambientali :
 - degenza prolungata,
 - ricovero prolungato in terapia intensiva,
 - presa in carico presso un servizio in cui *A. baumannii* è endemico,
 - esposizione ad attrezzature medicali contaminate,
 - ventilazione meccanica,
 - uso di dispositivi intravascolari,
 - catetere urinario,
 - tubi di drenaggio,
 - trattamenti antimicrobici pregressi.

Volendo differenziare i **fattori di rischio** (per l'infezione da *Acinetobacter* spp.) in *fattori legati al paziente* ed in *fattori legati all'assistenza*, potremmo prospettare un tipo di classificazione, quale è quella di seguito riportata.

A. LEGATI AL PAZIENTE

- ❑ immuno-compromissione;
- ❑ condizioni di immunosoppressione (ad esempio: nei neonati e negli anziani);

³²³ ECDC, Surveillance Report, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013, *op. cit.*

³²⁴ Hernández Torres A., *op. cit.*

- ❑ malattia polmonare cronica;
- ❑ diabete;
- ❑ ferite aperte;
- ❑ tumori maligni;
- ❑ traumi;
- ❑ ustioni.

Inoltre, secondo Fournier e Richet:

- un alto punteggio Apache II;
- prematurità.

B. LEGATI ALL'ASSISTENZA/AMBIENTALI

- ❑ degenza prolungata o degenza in unità di cura a lungo termine;
- ❑ ricovero prolungato in terapia intensiva;
- ❑ presa in carico da parte di un servizio in cui *A. baumannii* è endemico;
- ❑ dispositivi medici invasivi, quali:
 - cateteri urinari;
 - cateteri endovenosi centrali;
 - uso di dispositivi intravascolari;
 - ventilatori;
 - tubi di drenaggio;
- ❑ uso prolungato di antibiotici/trattamenti antimicrobici pregressi;
- ❑ chirurgia maggiore.

Inoltre, secondo Fournier e Richet:

- nutrizione enterale;
- contaminazione soluzioni parenterali;
- somministrazione di sangue e derivati;
- permanenza in corsia, con alta endemicità riguardo ad *Acinetobacter*;
- elevato carico di lavoro nel reparto;
- pregresso trattamento antibiotico con: carbapenemi, fluorochinoloni, cefalosporine di 3^a generazione, aminoglicosidi;
- procedure chirurgiche.

CAPITOLO 5

Trasmissione

DRAFT

1. MODALITÀ DI TRASMISSIONE

È presente la TRASMISSIONE INTERUMANA.^{325, 326}

I batteri appartenenti al genere *Acinetobacter* comportano un rischio molto basso per le persone sane.³²⁷

Secondo alcuni autori, le modalità di trasmissione sono essenzialmente le seguenti:³²⁸

- ❑ Trasmissione per **CONTATTO DIRETTO**;
- ❑ Trasmissione per **CONTATTO INDIRETTO** :
 - specialmente mediante le **mani**, oppure
 - mediante il contatto con **goccioline**, emesse nel caso di *colonizzazione delle vie aeree*.

Hernández Torres e colleghi sostengono, che i batteri possono diffondersi:³²⁹

- ❑ attraverso *l'aria*, per brevi distanze:
 - mediante **goccioline d'acqua**; oppure
 - mediante le **squame cutanee** contaminate, provenienti dalla *desquamazione della cute di pazienti* che sono colonizzati;
- ❑ attraverso le **mani del personale sanitario** (che in definitiva è la *modalità più comune di trasmissione*).

Altri autori affermano, che le modalità di trasmissione sono le seguenti :³³⁰

- ❑ Trasmissione per **CONTATTO DIRETTO** tra PAZIENTI;
- ❑ Trasmissione per **INTERMEDIAZIONE** del PERSONALE (attraverso le MANI);
- ❑ Trasmissione per **CONTATTO INDIRETTO** con :
 - materiale di assistenza o di diagnosi,
 - strumentario,
 - ambiente immediato.

Altri ancora dichiarano, che i tipi di trasmissione sono i seguenti:³³¹

- ❑ Trasmissione per **CONTATTO DIRETTO**;
- ❑ Trasmissione per **CONTATTO INDIRETTO**:
 - mani contaminate del personale,
 - ambiente,
 - materiale di assistenza e attrezzature,
 - zone grigie.

³²⁵ CHUV, *Acinetobacter spp dans les services des soins*, op. cit.

³²⁶ West Virginia Bureau for Public Health., op. cit.

³²⁷ CDC, *Acinetobacter in Healthcare Settings*, op.cit.

³²⁸ HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, op. cit.

³²⁹ Hernández Torres A., op. cit.

³³⁰ CHUV, *Acinetobacter spp dans les services des soins*, op. cit.

³³¹ Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, QUEBEC, op. cit.

Altri, infine, ricordano che *Acinetobacter* spp può fare il suo ingresso, anche, attraverso:³³²

- ❑ ferite aperte,
- ❑ cateteri, e
- ❑ tubi endotracheali.

Per quanto concerne *Acinetobacter baumannii* MDR (MDR Ab) alcuni specificano, che può essere trasmesso *da persona a persona* sostanzialmente.³³³

- ❑ tramite le *mani contaminate*, oppure
- ❑ tramite il contatto con :
 - superfici contaminate,
 - liquidi, o
 - attrezzature.

Secondo l'APIC, la modalità più comune di trasmissione di *MDR Ab* è la *trasmissione da contatto*.³³⁴

La *trasmissione da contatto* viene suddivisa in *due sottogruppi*, *contatto diretto* e *contatto indiretto*.³³⁵

- ❑ **la trasmissione diretta** (o per contatto diretto) che si attua quando un ceppo di *MDR Ab* viene trasferito da una persona, che risulta colonizzata o infetta da parte di un *MDR Ab* ad un'altra persona, senza che si verifichi l'intervento (ovvero la mediazione) di un oggetto intermedio contaminato o un'altra persona;
- ❑ **la trasmissione indiretta** (o per contatto indiretto) consiste invece nel trasferimento di un agente infettivo tramite un oggetto intermedio contaminato o una persona.³³⁶

In ambito sanitario, la trasmissione risulta più frequentemente associata al contatto con cute o fluidi corporei o apparecchiature o ambiente, che sono stati contaminati da parte di *MDR Ab*.³³⁷

Anche se, di fatto, qualunque cosa, che possa entrare in contatto con il paziente o con un oggetto contaminato, può rappresentare la fonte di trasmissione, tuttavia i *veicoli più comuni di diffusione di MDR Ab*, in ambito sanitario, consistono nelle *mani del personale sanitario*.³³⁸

I focolai di *A. baumannii* spesso comportano una contaminazione ambientale di articoli, quali: attrezzature di aspirazione, ventilatori, carrelli-doccia, lavabi, pompe di infusione, cuscini e materassi, ruote dei letti di degenza, lavelli, attrezzature di rianimazione, comodini, bende igroscopiche e carrelli in acciaio inox.³³⁹

³³² West Virginia Bureau for Public Health., *op. cit.*

³³³ idem

³³⁴ APIC, *op. cit.*

³³⁵ idem

³³⁶ idem

³³⁷ idem

³³⁸ idem

³³⁹ idem

2. TRASMISSIONE INTRA-OSPEDALIERA DI ACINETOBACTER

Acinetobacter baumannii è onnipresente in ambiente ospedaliero.³⁴⁰

La caratteristica più importante di *A. baumannii* consiste nella comparsa endemica ed epidemia di ceppi multiresistenti.³⁴¹

Lo stesso fenomeno può verificarsi per i *genotipi sp3* ed *sp13TU*, il cui coinvolgimento potrebbe essere sottostimato, ove si consideri che queste specie sono fenotipicamente difficili da distinguere da *A. baumannii*.³⁴²

I *ceppi epidemici* sono solitamente introdotti in ospedale da parte di un *paziente colonizzato*, a partire dal quale il ceppo può diffondersi sia ad altri pazienti che nell'ambiente (nel quale, peraltro, *A. baumannii* può sopravvivere a lungo soprattutto sulle superfici asciutte: quali tende, mobili, attrezzature mediche, ecc.).³⁴³

Queste considerazioni ed il successo, che la pulizia e la disinfezione delle stanze dei pazienti hanno riscosso nella riduzione dei focolai, sottolineano il ruolo dell'ambiente ospedaliero come *serbatoio* di *A. baumannii* durante le epidemie.³⁴⁴

I batteri possono propagarsi attraverso l'aria, per brevi distanze, mediante goccioline d'acqua ed attraverso la desquamazione della cute di pazienti, che risultano colonizzati, ma la modalità più comune di trasmissione è rappresentata dal trasporto del germe attraverso le mani degli operatori sanitari.³⁴⁵

I pazienti, che sono colonizzati o infettati da uno specifico ceppo di *A. baumannii* possono "portare" questo ceppo in diverse zone del corpo, per giorni o addirittura per settimane, e la colonizzazione può passare inosservata, fino a quando il ceppo epidemico non viene isolato in campioni clinici.³⁴⁶

3. TRASMISSIONE INTER-OSPEDALIERA DI ACINETOBACTER

Il trasferimento del patogeno da un ospedale all'altro è abbastanza frequente.³⁴⁷

La tipizzazione e la comparazione di ceppi epidemici, isolati in *ospedali diversi*, possono mettere in evidenza episodi di *trasmissione inter-ospedaliera* dell'*Acinetobacter*.³⁴⁸

A testimonianza, Camp e Tatum riferiscono di un'epidemia, avvenuta su scala nazionale in Francia, e di un focolaio che ha interessato l'intero quartiere di Brooklyn, della città di New York.³⁴⁹

In particolare, nel settembre del 2003, in Francia, si è verificata la comparsa, su un totale di 4 ospedali di un unico distretto, di 5 clusters di ceppi di *A. baumannii*, aventi analogo profilo di

³⁴⁰ Camp C., Tatum O.L., *op. cit.*

³⁴¹ Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁴² idem

³⁴³ idem

³⁴⁴ idem

³⁴⁵ idem

³⁴⁶ idem

³⁴⁷ Camp C., Tatum O.L., *op. cit.*

³⁴⁸ Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁴⁹ Camp C., Tatum O.L., *op. cit.*

sensibilità e ospitanti il gene VEB-1, che è un gene codificante per una β -lattamasi ad ampio spettro, che conferisce la resistenza a tutte le *penicilline*, alle *cefalosporine*, ivi comprese quelle ad ampio spettro, ed ai *monobattamici*.³⁵⁰

Altro esempio è rappresentato da un focolaio, che ha colpito 8 ospedali nei Paesi Bassi, laddove uno dei ceppi è stato isolato in tre di questi centri ed altri ceppi in altri due ospedali.

Esistono dati analoghi, in favore della *diffusione inter-ospedaliera* di ceppi multi resistenti, relativi a focolai epidemici comparsi in alcune regioni della Repubblica Ceca, del Regno Unito, del Portogallo e degli USA.³⁵¹

D'altra parte, sono stati rinvenuti alcuni *ceppi, in luoghi diversi ed in momenti diversi*, senza che vi fosse alcun legame epidemiologico diretto; tale è il caso dei *cloni europei I-III*, definiti mediante differenti metodi di tipizzazione del genotipo 18.³⁵²

I ceppi appartenenti a questi cloni sono - di norma - *altamente resistenti agli antibiotici*, sebbene in uno stesso clone possa esistere una certa variabilità, in ordine alla suscettibilità agli antibiotici.³⁵³

A quanto pare, questi cloni sono *ceppi geneticamente stabili*, che popolano l'ambiente ospedaliero e si evolvono lentamente nel corso della loro diffusione.

Non è ancora chiaro, se tali ceppi possiedano specifici *fattori di virulenza* o piuttosto una speciale propensione a *colonizzare alcune categorie di pazienti*.³⁵⁴

La loro rapida diffusione potrebbe essere spiegata con il *trasferimento di pazienti*, provenienti da diversi ospedali e regioni, anche se in molti casi tale tipo di relazione non sussiste.³⁵⁵

È anche possibile, che questi ceppi *circolino in piccole concentrazioni nella comunità* e che in seguito subiscano una selezione negli ospedali, quale risultato della pressione selettiva conseguente all'impiego degli antibiotici.³⁵⁶

³⁵⁰ Camp C., Tatum O.L., *idem*

³⁵¹ Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁵² *idem*

³⁵³ *idem*

³⁵⁴ *idem*

³⁵⁵ *idem*

³⁵⁶ *idem*

CAPITOLO 6

Resistenza agli antimicrobici

DRAFT

1. MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ANTIMICROBICI ³⁵⁷

I metodi di classificazione dei *farmaci antimicrobici* sono numerosi e tutti caratterizzati da eccezioni e sovrapposizioni.

La classificazione più comune è basata sulla *struttura chimica* e sul *meccanismo d'azione*:

- 1) farmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica: questi includono le penicilline e le cefalosporine, che sono strutturalmente simili, e composti diversi quali *cicloserina*, *vancomicina*, *bacitracina* e gli antifungini azolici (per es.: *clotrimazolo*, *fluconazolo* e *itraconazolo*);
- 2) farmaci che agiscono direttamente sulla membrana cellulare del microorganismo, alterandone la permeabilità e causando la fuoriuscita di composti intracellulari: questi includono sostanze ad azione detergente, come la *polimixina*, e gli antifungini polienici *nistatina* e *amfotericina B*, che si legano agli steroli della parete cellulare;
- 3) farmaci che alterano le funzioni delle subunità ribosomiali 30S e 50S, causando un'inibizione reversibile della sintesi proteica: questi composti batteriostatici includono *cloramfenicolo*, *tetracicline*, *eritromicina*, *clindamicina* e *pristinamicina*;
- 4) farmaci che si legano alla subunità ribosomiale 30S alterando la sintesi proteica e provocando quindi morte cellulare: questi composti comprendono gli *aminoglicosidi*;
- 5) farmaci che alterano il metabolismo degli acidi nucleici batterici, come le rifamicine (per es. la *rifampicina*), che inibiscono la RNA polimerasi, e i *chinoloni*, che inibiscono le topoisomerasi;
- 6) antimetaboliti, come il *trimetoprim* e i *sulfamidici*, che bloccano gli enzimi essenziali per il metabolismo dell'acido folico;
- 7) farmaci antivirali, che sono a loro volta suddivisi in molte classi:
 - a) analoghi degli acidi nucleici, come *aciclovir* o *ganciclovir*, che inibiscono selettivamente la DNA polimerasi virale, e *zidovudina* o *lamivudina*, che inibiscono la transcriptasi inversa;
 - b) inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, come *nevirapina* o *efavirenz*;
 - c) inibitori di altri enzimi virali essenziali, per esempio gli inibitori delle proteasi dell'HIV o della neuraminidasi del virus influenzale.

Altre classi di farmaci potranno essere introdotte man mano, che si comprenderanno meglio i meccanismi più complessi: attualmente, infatti, il meccanismo d'azione esatto di alcuni farmaci antimicrobici resta ancora sconosciuto.

³⁵⁷ Goodman & Gilman, *Le basi Farmacologiche della Terapia*, Decima edizione, McGraw-Hill, marzo 2003.

Per quanto concerne il meccanismo d'azione degli antibiotici, riportiamo di seguito una tabella, che riassume in maniera sintetica i principali meccanismi d'azione delle diverse famiglie di antibiotici.

TABELLA 17. Meccanismo di azione dei diversi gruppi di antibiotici³⁵⁸

MECCANISMO D'AZIONE	GRUPPO DI ANTIBIOTICI
Inibizione della sintesi della parete cellulare	Beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami), bacitracina, glicopeptidi
Inibizione della sintesi proteica	Aminoglicosidi, aminociclitoli, amfenicoli, macrolidi, lincosamidi, streptogramine, tetracicline
Interferenza con la funzione della membrana cellulare	Polipeptidi
Interferenza con la sintesi del DNA o del RNA	Chinoloni, rifamicine
Inibizione del metabolismo	Sulfamidici, solfoni, trimetoprim, nitrofurani, nitroimidazoli
Sconosciuto	Polieteri

DRAFT

³⁵⁸ AMRSC/Antimicrobial Resistance Standing Committee, *National Surveillance and Reporting of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage for Human Health in Australia (Project AMRAU)*, June 2013. https://www.griffith.edu.au/_data/assets/pdf_file/0010/586099/SAQ065_ProjectAMRAU_AHPPC_Approval.pdf.

2. CRITERI DI MULTI-RESISTENZA DI ACINETOBACTER

Le **definizioni di multiresistenza**, concernenti *Acinetobacter baumannii* multi-resistente (ovvero MDR Ab) variano entro una vasta gamma.³⁵⁹

- germe, caratterizzato da **resistenza ad almeno due** degli antibiotici più comunemente utilizzati:³⁶⁰
 - cefalosporine antipseudomonas;
 - carbapenemi antipseudomonas;
 - fluorochinoloni;
 - aminoglicosidi;
 - sulbactam.
- germe, caratterizzato da **resistenza a tutti**, eccetto uno degli antibiotici testati (solitamente polimixina).

Secondo Hernández Torres, la definizione più accreditata è quella, che considera la multiresistenza agli antibiotici come la **resistenza a più di due** dei seguenti gruppi di antibiotici:³⁶¹

- cefalosporine anti-pseudomonas (cefepime, ceftazidime);
- carbapenemi (meropenem, imipenem);
- fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina);
- aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam.

Di maggiore importanza potrebbe essere la definizione di **pan-resistenza**, definita come la resistenza a tutti gli antibiotici considerati di prima linea nei confronti di *A. baumannii*, che comprende i beta-lattamici (e nel loro contesto: carbapenemi e sulbactam / CMI > 4 mg/l), i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi.³⁶²

Oggi si ritiene, che per via dell'incrementato impiego di **polimixina** e **tigeciclina**, questa definizione possa finire con l'includere anche questi agenti.³⁶³

Giova qui riportare la definizione fornita dai CDC, nel 2014, per come riportato da Oregon Public Health Division, secondo cui: MDR-Acinetobacter è un germe non suscettibile (cioè: resistente o intermedio) ad almeno un agente, in almeno 3 classi antimicrobiche delle seguenti cinque classi (v. Tabella 18):

- cefalosporine (cefepime, ceftazidime);
- β-lattamici / β-lattamici in combinazione con inibitore della β-lattamasi (piperacillina, piperacillina / tazobactam);
- carbapenemi (imipenem, meropenem, doripenem);
- fluorochinoloni (ciprofloxacina o levofloxacina);
- aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina o amikacina).

³⁵⁹ Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁶⁰ idem

³⁶¹ idem

³⁶² idem

³⁶³ idem

TABELLA 18. Definizioni di Organismi Multi Resistenti (MDRO)
(Tabella pubblicata da Oregon Public Health Division)

Multidrug-Resistant Organism (MDRO) Definitions		
Type	Definition Source	Definition
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	CDC, NHSN†	Includes <i>S. aureus</i> cultured from any specimen that tests oxacillin-resistant, ceoxitin-resistant, or methocillin-resistant by standard susceptibility testing methods, or by a laboratory test that is FDA-approved for MRSA detection from isolated colonies; these methods may also include a positive result by any FDA-approved test for MRSA detection from specific sources.
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> spp.	CDC, NHSN†	Any <i>Enterococcus</i> spp. (regardless of whether identified to the species level), that is resistant to vancomycin, by standard susceptibility testing methods or by results from any FDA-approved test for VRE detection from specific specimen sources.
CRE	Oregon§	Any <i>Enterobacteriaceae</i> spp. testing non-susceptible (i.e., resistant or intermediate) to imipenem, meropenem, or doripenem, by standard susceptibility testing methods or by a positive result for any method FDA-approved for carbapenemase detection from specific specimen sources; AND resistant to all third-generation cephalosporins tested.
MDR- <i>Acinetobacter</i>	CDC, NHSN†	Non-susceptibility (i.e., resistant or intermediate) to at least one agent in at least <u>3 antimicrobial classes</u> of the following <u>6 classes</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Ampicillin/sulbactam • Cephalosporins (cefepime, ceftazidime) • β-lactam/β-lactam β-lactamase inhibitor combination (piperacillin, piperacillin/tazobactam) • Carbapenems (imipenem, meropenem, doripenem) • Fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) • Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, or amikacin)
MDR- <i>Pseudomonas</i>	CDC, NHSN†	Non-susceptibility (i.e., resistant or intermediate) to at least one agent in at least <u>3 antimicrobial classes</u> of the following <u>5 classes</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Cephalosporins (cefepime, ceftazidime) • β-lactam/β-lactam β-lactamase inhibitor combination (piperacillin, piperacillin/tazobactam) • Carbapenems (imipenem, meropenem, doripenem) • Fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) • Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, or amikacin)
Extended-spectrum beta-lactamase Gram negatives	CDC, NHSN†	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterobacteriaceae</i> spp. non-susceptible (i.e., resistant or intermediate) to ceftazidime, cefepime, ceftriaxone, or cefotaxime. • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> non-susceptible (i.e., resistant or intermediate) to ceftazidime or cefepime.
<i>Clostridium difficile</i>	CDC, NHSN†	A positive laboratory test result for <i>C. difficile</i> toxin A or B, (includes molecular assays [PCR] or toxin assays) OR A toxin-producing <i>C. difficile</i> organism detected by culture or other laboratory means performed on a stool sample.
Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	CDC, Emerging Infections Program	<i>S. pneumoniae</i> isolated from a sterile site and nonsusceptible to "at least one antimicrobial agent currently approved for use in treating pneumococcal infection." (NO LONGER INCLUDED IN LIST)
<p>†CDC. Multidrug-Resistant Organism & <i>Clostridium difficile</i> Infection (MDRO/CDI) Module. January 2014. http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12pscMDRO_CDADcurrent.pdf</p> <p>§Oregon Public Health Division, OAR 333-019-0015</p> <p>‡ Sievert DM 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. <i>ICHE</i> 2013;34:1–14.</p>		

TABELLA 19. Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter* ³⁶⁴

MDR-Acinetobacter: Any *Acinetobacter* spp. testing non-susceptible (i.e., resistant or intermediate) to at least one agent in at least 3 antimicrobial classes of the following 6 antimicrobial classes:

β-lactam/β-lactam β-lactamase inhibitor combination	Aminoglycosides	Carbapenems	Fluoroquinolones
Piperacillin Piperacillin/tazobactam	Amikacin Gentamicin Tobramycin	Imipenem Meropenem Doripenem	Ciprofloxacin Levofloxacin
Cephalosporins	Sulbactam		
Cefepime Ceftazidime	Ampicillin/sulbactam		

Riportiamo infine la definizione, fornita dai CDC, nel gennaio del 2016 (Tabella 20) peraltro esattamente sovrapponibile a quella del 2015 (Tabella 19) e che a sua volta conteneva di fatto solo piccolissime modifiche rispetto a quella del 2014 (Tabella 18): ³⁶⁵

MDR-Acinetobacter: Any *Acinetobacter* spp. testing non-susceptible (i.e, resistant or intermediate) to at least one agent in at least 3 antimicrobial classes of the following 6 antimicrobial classes:

- 1) β -lactam/ β -lactam β -lactamase inhibitor combination (Piperacillin, Piperacillin/tazobactam)
- 2) Aminoglycosides (Amikacin, Gentamicin, Tobramycin)
- 3) Carbapenems (Imipenem, Meropenem, Doripenem)
- 4) Fluoroquinolones (Ciprofloxacin, Levofloxacin)
- 5) Cephalosporins (Cefepime, Ceftazidime)
- 6) Sulbactam (Ampicillin/sulbactam)

TABELLA 20. Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter*


MDRO and CDI Module

MDR-Acinetobacter: Any *Acinetobacter* spp. testing non-susceptible (i.e., resistant or intermediate) to at least one agent in at least 3 antimicrobial classes of the following 6 antimicrobial classes:

β-lactam/β-lactam β-lactamase inhibitor combination	Aminoglycosides	Carbapenems	Fluoroquinolones
Piperacillin Piperacillin/tazobactam	Amikacin Gentamicin Tobramycin	Imipenem Meropenem Doripenem	Ciprofloxacin Levofloxacin
Cephalosporins	Sulbactam		
Cefepime Ceftazidime	Ampicillin/sulbactam		

³⁶⁴ CDC, Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection (MDRO/CDI) Module, January 2015 (Modified April 2015).

³⁶⁵ CDC, Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection (MDRO/CDI) Module, January 2016, http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12pscMDRO_CDADcurrent.pdf.

Altri autori, nel 2011, fornivano la seguente definizione:³⁶⁶

A. baumannii è multiresistente *allorquando il ceppo isolato è resistente o intermedio rispetto ad almeno tre delle seguenti famiglie di antibiotici:*

- ❑ penicilline ad ampio spettro, utilizzate in associazione con un inibitore di β -lattamasi (ad esempio: piperacillina/tazobactam);
- ❑ tetracicline (tetraciclina, doxiciclina);
- ❑ cefalosporine di 3^a generazione (ceftazidima, ceftriaxone) o di 4^a generazione (cefepima);
- ❑ trimetoprin-sulfametossazolo (Bactrim);
- ❑ aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, tobramicina);
- ❑ carbapenemi (imipenem, meropenem).

Altri ancora, nel 2012, proponevano, la seguente definizione:³⁶⁷

MDRab è un *Acinetobacter baumannii* che è **resistente** a tre o più delle seguenti cinque classi di antibiotici:

- ❑ aminoglicosidi;
- ❑ ampicillina/sulbactam;
- ❑ carbapenemi antipseudomonas;
- ❑ cefalosporine antipseudomonas;
- ❑ fluorochinoloni.

3. GRADO DI MULTI-RESISTENZA DI ACINETOBACTER

Per descrivere il **differente grado di resistenza antimicrobica** dell'*Acinetobacter spp.*, sono stati utilizzati differenti termini, aventi diverso significato, quali: 'multidrug resistant (MDR)', 'extensive drug resistant (XDR)' e 'pandrug resistant (PDR)'.³⁶⁸

Tuttavia, attualmente, a differenza di quanto avviene per il *Mycobacterium tuberculosis*, non esistono **definizioni** internazionalmente univoche, per definire il **livello della resistenza dei vari ceppi**.³⁶⁹

Di conseguenza, l'impiego di alcuni termini - utilizzati, per così dire, arbitrariamente - ha finito coll'ingenerare una grande confusione, che rende difficile l'analisi della letteratura disponibile.³⁷⁰

Attualmente, le definizioni maggiormente accreditate sembrano essere le seguenti (v. Figura 10).³⁷¹

“**MDR *Acinetobacter spp.***” viene definito come un **isolato resistente ad almeno tre classi di agenti antimicrobici**, tra cui tutte le penicilline e le cefalosporine (ivi comprese le loro combinazioni con inibitori), i fluoro-chinoloni e gli aminoglicosidi.

“**XDR *Acinetobacter spp.***” viene definito come un **isolato di *Acinetobacter spp.*, che oltre ad essere resistente alle tre classi di antimicrobici sopra descritte** (come avviene appunto per “MDR *Acinetobacter spp.*”) è altresì **resistente anche ai carbapenemi**.

“**PDR *Acinetobacter spp.***” viene definito come un **“XDR *Acinetobacter spp.*”, che è altresì resistente anche a polimixina e tigeciclina**.

³⁶⁶ HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, *op. cit.*

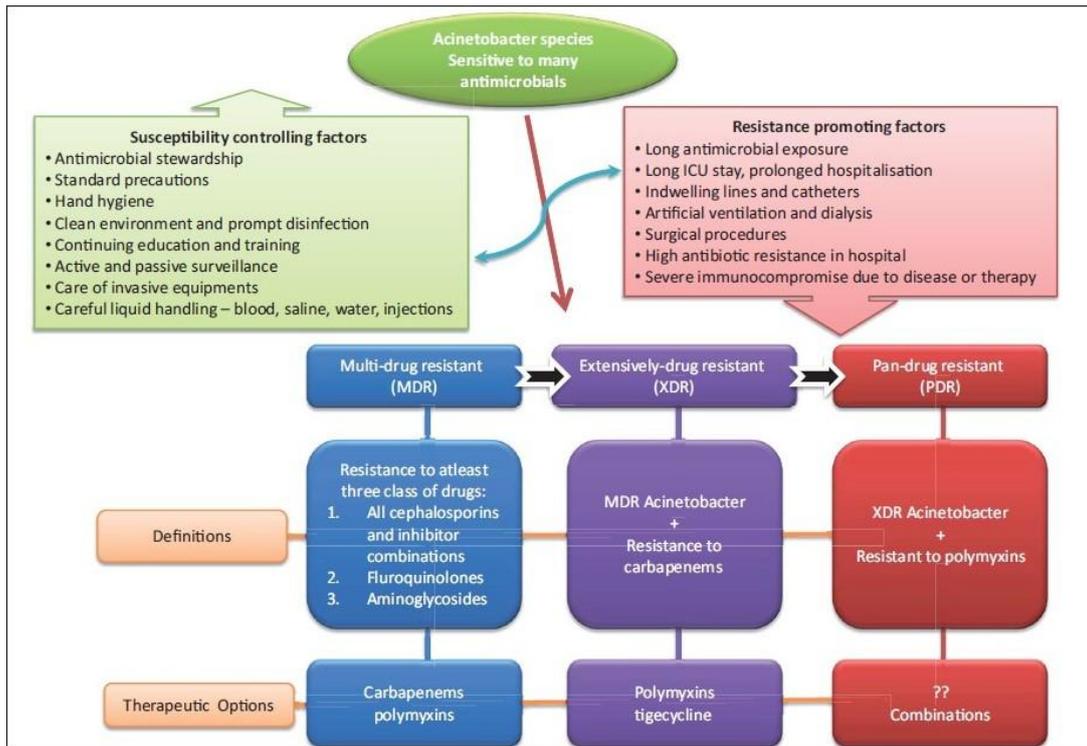
³⁶⁷ West Virginia Bureau for Public Health, *op. cit.*

³⁶⁸ Manchanda V., *op. cit.*

³⁶⁹ idem

³⁷⁰ idem

³⁷¹ idem

Figura 10. Definizioni dei differenti gradi di resistenza antimicrobica

4. MECCANISMI DI RESISTENZA

La **resistenza agli antimicrobici**, presentata dalle diverse specie di *Acinetobacter* spp., ha subito un incremento sostanziale negli ultimi quindici anni.

La capacità di *Acinetobacter* spp. di acquisire resistenza nei confronti di numerosi antimicrobici può essere dovuta alla relativa impermeabilità della membrana esterna del batterio ed all'esposizione ambientale ad un vasto numero di geni di resistenza.³⁷²

I **meccanismi di resistenza** di *Acinetobacter* spp. sono simili a quelli di *Pseudomonas* spp., sebbene non siano stati altrettanto studiati.³⁷³

Detti **meccanismi di resistenza** vengono raggruppati in tre categorie:³⁷⁴

- 1) enzimi inattivanti di antimicrobici;
- 2) limitazione dell'accesso ai bersagli batterici;
- 3) mutazioni, che alterano i bersagli o le funzioni cellulari.

Le specie di *Acinetobacter* possiedono una grande varietà di β -lattamasi, in grado di idrolizzare le penicilline, le cefalosporine ed i carbapenemi, conferendo resistenza nei loro riguardi.³⁷⁵

³⁷² Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁷³ idem

³⁷⁴ idem

³⁷⁵ idem

Le *cefalosporinasi AmpC*, anche note come *cefalosporinasi derivate* dall'*Acinetobacter* (CDAs), sono codificate cromosomicamente e conferiscono resistenza alle cefalosporine di ampio spettro.³⁷⁶

Inoltre sono state descritte *β -lattamasi ad ampio spettro* in ceppi di *A. baumannii* (**VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92, TEM-116, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43...**), ma - tenuto conto del ruolo degli altri determinanti di resistenza - il loro significato clinico appare limitato.³⁷⁷

Recentemente un grande numero di *enzimi D-OXA* (che sono attivi contro i *carbapenemi*) è stato descritto in Scozia, Spagna, Francia, Giappone, Singapore, Cina, Brasile, Cuba e Kuwait.³⁷⁸

Alcuni ceppi di *Acinetobacter* spp. sono anche produttori di *metallo- β -lattamasi (MBL)*, quali **VIM** e **IMP**, che idrolizzano un vasto spettro di agenti antimicrobici, compresi i carbapenemi.³⁷⁹

Le **MBL** rappresentano una minaccia significativa, perché spesso si riscontrano su elementi genetici mobili facilmente trasferibili tra batteri.³⁸⁰

Esistono molte varianti ed è stato possibile isolare sia IMP che IMP in diversi paesi e in una vasta varietà di specie batteriche, incluse le specie di *Acinetobacter*.³⁸¹

I canali delle *porine* e le altre proteine di membrana esterna sono importanti, ai fini del trasporto di agenti antimicrobici nella cellula o dell'accesso ai bersagli del batterio.³⁸²

La resistenza di *Acinetobacter* spp. nei confronti dei carbapenemi è stata messa in relazione con la perdita di proteine, che probabilmente fanno parte dei canali delle *porine* della membrana esterna.³⁸³

È probabile, che le *β -lattamasi* e le alterazioni a danno della membrana esterna agiscano congiuntamente, in modo da conferire resistenza nei confronti degli agenti *β -lattamici*.³⁸⁴

Acinetobacter spp. ha anche una pompa di efflusso, in grado di espellere attivamente un'ampia gamma di agenti antimicrobici che agiscono sulla parete batterica.³⁸⁵

La terza categoria di *meccanismi di resistenza* consiste in *mutazioni puntiformi*, che alterano i bersagli o le funzioni batteriche, diminuendo così l'affinità di diversi agenti antimicrobici o sopraregolando alcune funzioni cellulari, quali la produzione di pompe di efflusso o altre funzioni proteiche.

Si pensa che la *resistenza alla colistina* sia mediata da mutazioni a carico della membrana cellulare batterica, che interferiscono con la capacità di questo antibiotico di legarsi al bersaglio corrispondente.

Questo meccanismo, mediante mutazioni delle topoisomerasi di **gyrA** e **parC**, spiegherebbe anche la resistenza di *Acinetobacter* spp. ai chinoloni.

³⁷⁶ Hernández Torres A., *op. cit.*

³⁷⁷ idem

³⁷⁸ idem

³⁷⁹ idem

³⁸⁰ idem

³⁸¹ idem

³⁸² idem

³⁸³ idem

³⁸⁴ idem

³⁸⁵ idem

5. LA RESISTENZA AGLI ANTIMICROBICI

Acinetobacter sembra essere particolarmente predisposto ad acquisire del materiale genetico da parte di altri organismi e quindi a sviluppare rapidamente *farmaco-resistenza*.³⁸⁶

Il CDC, come abbiamo già visto, definisce MDR, qualsiasi specie che sia *resistente a 3 o più antimicrobici*.³⁸⁷

Non costituisce una sorpresa il fatto, che *A. baumannii* sia diventato resistente ad un certo numero di antimicrobici.³⁸⁸

Esso è stato bombardato da farmaci e oltre tutto, in ambito sanitario, vive in stretta associazione con altri gram-negativi.³⁸⁹

Per tali motivi ha collezionato una serie impressionante di *meccanismi di resistenza*.³⁹⁰

Alcuni evidenziano, che l'antibiotico-resistenza di *Acinetobacter spp.* si esprime sostanzialmente sotto forma di multi-resistenza, conseguente alla produzione di β -lattamasi e di *enzimi attivi sugli aminoglicosidi*.³⁹¹

Gli antibiotici ad ampio spettro, quali *cefalosporine di terza generazione* e *fluorochinoloni*, conservano ancora oggi una buona attività specifica, pur se diminuita nel corso degli ultimi anni.³⁹²

I più attivi sono comunque i *carbapenemi*, anche se sono stati già descritti ceppi capaci di idrolizzare l'imipenem.³⁹³

I batteri appartenenti ad *Acinetobacter spp.* hanno quindi iniziato a mostrare segni di resistenza ai carbapenemi.³⁹⁴

Va inoltre sottolineato, come la crescente incidenza di ceppi multiresistenti di *A. baumannii* abbia risvegliato, negli ultimi anni, l'interesse nei riguardi della *colistina*, data la sua specifica elevata attività e ciò, nonostante la provata *nefrotossicità* del farmaco, che ne ha limitato l'utilizzo negli ultimi decenni.³⁹⁵

L'osservata multiresistenza dei ceppi nosocomiali di *Acinetobacter spp.* richiede in definitiva un'attenta caratterizzazione degli isolati clinici, che includa la verifica della loro sensibilità agli antibiotici.³⁹⁶

D'altra parte, le definizioni relative alle specie di *Acinetobacter* multiresistenti variano notevolmente, per il fatto di interessare un vasto numero di *genotipi* e di *fenotipi*.³⁹⁷

³⁸⁶ WHO - Western Pacific Region, *op. cit.*

³⁸⁷ Camp C., Tatum O.L., *op. cit.*

³⁸⁸ idem

³⁸⁹ idem

³⁹⁰ idem

³⁹¹ Donelli G., *op.cit.*

³⁹² idem

³⁹³ idem

³⁹⁴ INSP du Québec, *op.cit.*

³⁹⁵ Donelli G., *op.cit.*

³⁹⁶ idem

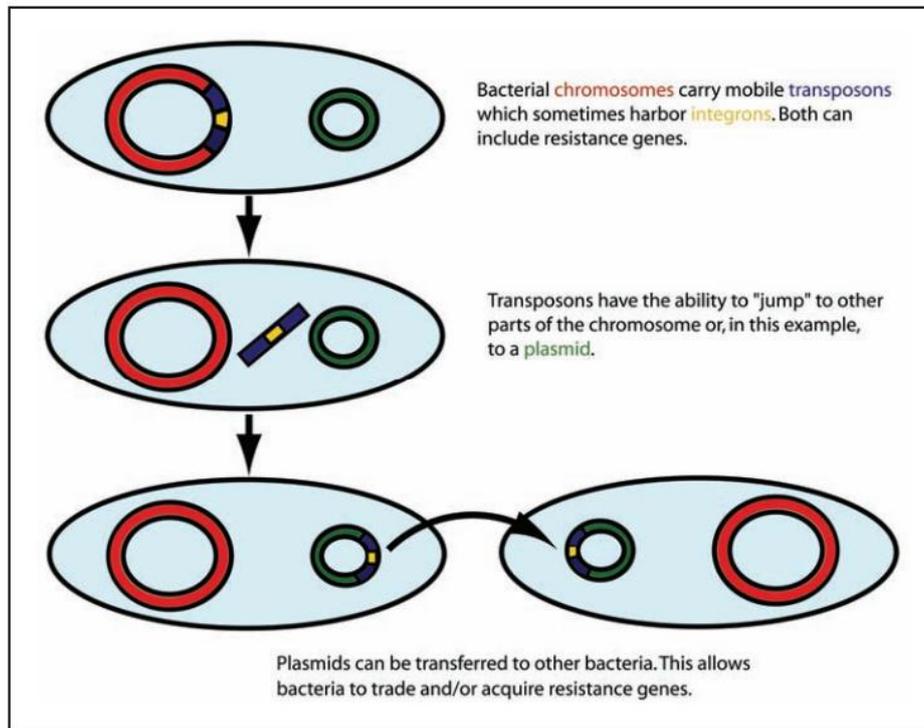
³⁹⁷ Manchanda V., *op. cit.*

6. MECCANISMI MOLECOLARI DELLA RESISTENZA

Acinetobacter baumannii, al pari di altri agenti patogeni gram-negativi, può acquisire nuovi meccanismi tramite **plasmidi**, **integroni**, e **trasposoni**.³⁹⁸

Le funzioni di base di tali elementi sono illustrate nella Figura 11, nella Figura 12 e nella Figura 13.

Figura 11. Meccanismi d'azione di plasmidi, trasposoni ed integroni, favorevoli la resistenza antimicrobica



I plasmidi sono elementi *extracromosomici* presenti nei batteri, che possono essere trasferiti tra batteri, in modo da facilitarne la resistenza antimicrobica.³⁹⁹

È da notare, che molti ceppi epidemici di *A. baumannii* posseggono la *Classe I degli integroni*.⁴⁰⁰

La *Classe I degli integroni* è responsabile del trasferimento e del reclutamento dei geni che codificano per la multi-resistenza ed in uno studio è stata dimostrata la presenza di *integroni di Classe I* nell'88% dei ceppi di *A. baumannii produttori di biofilm*.⁴⁰¹

Gli integroni sono elementi, in grado di catturare e di portare dei geni in "cassette".

Essendo mobili, possono integrarsi nei *trasposoni*, di modo che un'intera cassetta di geni di resistenza può spostarsi facilmente da batterio a batterio.

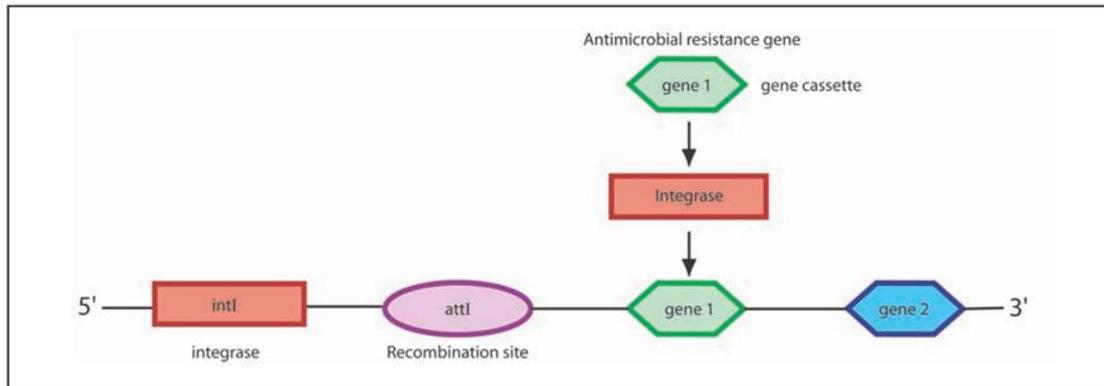
Sono costituiti da sequenze di DNA, trasponibili, capaci di intrappolare dei geni mobili inattivi, denominati anche "cassette geniche", ed esprimerli.

³⁹⁸ Camp C., Tatum O.L., *op. cit.*

³⁹⁹ idem

⁴⁰⁰ idem

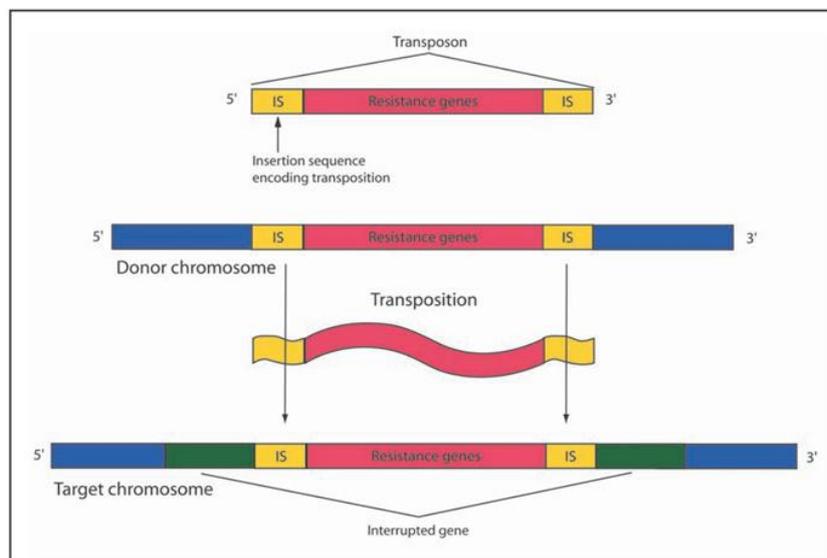
⁴⁰¹ idem

Figura 12. Schema semplificato del meccanismo d'azione degli integroni

Gli integroni sono definiti come la combinazione dei seguenti elementi:

- ❑ un gene *intI* codificante una proteina denominata *integrasi* ;
- ❑ un sito *attI* adiacente al gene *intI* e che costituisce il sito preferenziale d'inserzione delle *cassette* per l'integrasi codificata da *intI*;
- ❑ un promotore P_c , disposto nel senso inverso rispetto al gene dell'integrasi, che consente la trascrizione dei geni delle cassette.

Gli integroni fanno parte degli *elementi trasponibili* assieme alle *sequenze di inserzione* ed ai *trasposoni*.

Figura 13. Schema semplificato del meccanismo d'azione dei trasposoni

I trasposoni sono elementi genetici, presenti nei genomi di procarioti ed eucarioti, in grado di spostarsi da una posizione all'altra del genoma.

Un meccanismo di resistenza comune ad *A. baumannii* e ad altri batteri gram negativi è rappresentato dall'azione degli *enzimi*.⁴⁰²

⁴⁰² Camp C., Tatum O.L., *op. cit.*

I geni, codificanti per tali enzimi possono essere trasferiti da una cellula all'altra, mediante i meccanismi descritti in precedenza.⁴⁰³

La β -lattamasi è un enzima idrolizzante presente comunemente, che è in grado conferire resistenza nei confronti delle penicilline, delle cefalosporine e dei carbapenemi.⁴⁰⁴

Altri enzimi, acquisibili da *A. baumannii*, sono le *acetiltransferasi*, le *fosfotransferasi* e le *nucleotidil-transferasi*: capaci tutti di promuovere la resistenza ai *fluorochinoloni* e agli *aminoglicosidi*.⁴⁰⁵

Inoltre alcuni *geni* mutati possono essere anche acquisiti da parte di altri batteri.⁴⁰⁶

Le mutazioni possono alterare i bersagli batterici degli antimicrobici, riducendo la loro affinità per i batteri e aumentando la **concentrazione minima inibente** (MIC) per il farmaco.⁴⁰⁷

Un esempio di *mutazione puntiforme* è offerto da una mutazione, che si verifica a carico dei geni *gyrA* e *parC*. In presenza di *mutazioni puntiformi* a carico di entrambi i geni, l'isolato andrebbe incontro ad un aumento del MIC per tutti i fluorochinoloni.⁴⁰⁸

Si fornisce di seguito un elenco dei più comuni geni di resistenza e dei meccanismi di resistenza presenti in *A. baumannii* (Tabella 21).

TABELLA 21. Geni di resistenza e meccanismi di resistenza in *A. baumannii*.
(modificata da Camp C., Tatum O.L., op.cit.)

Genes Conferring Antibiotic Resistance and Resistance Mechanisms in <i>Acinetobacter Baumannii</i>		
Enzyme Group, Gene Name	Description	Antibiotic Resistance
β-Lactamase Genes		
ADC	Chromosomally integrated cephalosporinase	Extended-spectrum cephalosporins
VIM	Acquired metallo- β -lactamase	All β -lactams except monobactams, evades all β -lactamase inhibitors
IMP	Stronger carbapenem-hydrolyzing activity than OXA	Carbapenem resistance
OXA	A group of carbapenem-hydrolyzing oxacillinases	Carbapenem resistance
TEM	A broad-spectrum enzyme	Narrow-spectrum cephalosporins, all penicillins except temocillin
SHV	Plasmid-mediated. Includes SHV-1 and at least 23 variants	Extended-spectrum cephalosporins, ampicillin
AME Genes—Aminoglycoside-Modifying Enzymes		
aadB	Enzymatic inactivation by adenylation	Kanamycin, tobramycin, and gentamicin
aacC1	Enzymatic inactivation by acetylation	Gentamicin, apramycin, lividomicin resistance
aacC2	Enzymatic inactivation by acetylation	A number of aminoglycosides, including those above
aphA6	Enzymatic inactivation by phosphorylation	Kanamycin, neomycin, gentamicin, gentamicin B, paromomycin, amikacin, and others
aadA1	Modifies the 3'-hydroxyl position of streptomycin and the 9'-hydroxyl position of spectinomycin	Streptomycin and spectinomycin
Gene-Encoding Efflux Pumps		
adeABC	Composed of AdeA, AdeB, and AdeC proteins	Aminoglycosides, quinolones, tetracyclines and trimethoprim
Point Mutations		
<i>gyrA</i>	Point mutation at Ser83	Quinolones
<i>parC</i>	Point mutation at Ser80	Quinolones

⁴⁰³ Camp C., Tatum O.L., op. cit.

⁴⁰⁴ idem

⁴⁰⁵ idem

⁴⁰⁶ idem

⁴⁰⁷ idem

⁴⁰⁸ idem

FONTI CONSULTATE

DRAFT

FONTI CONSULTATE

- 1) Waksman S. A., *Martinus Willem Beijerinck*, Sci. Mon. 33:285- 288, 1931.
- 2) Van Niel C. B., *The "Delft School" and the rise of general microbiology*, Bacteriol. Rev. 13: 161-174, 1949.
- 3) Baumann P., Doudoroff M. and Stanier R.Y., *A Study of the Moraxella Group II. Oxidative-negative Species (Genus Acinetobacter)*, J. Bacteriol., vol. 95, no. 5, 1520-1541, May 1968. <http://jb.asm.org/content/95/5/1520.abstract> .
- 4) Baumann P., *Isolation of Acinetobacter from Soil and Water*, Journal of Bacteriology, Vol. 96, No. 1, p. 39-42, July 1968, <http://europepmc.org/backend/ptpmrender.fcgi?accid=PMC252249&blobtype=pdf> .
- 5) Bouvet P. J.M., Grimont P.A.D., 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*, Int J Syst Evol Microbiol, April 1986, <http://ijs.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/00207713-36-2-228> .
- 6) Van Iterson G., den Dooren de Jong L. E. and Kluyver A. J., *Beijerinck: his life and work*, A Publication Science Technology, Inc., Madison, Wis., 1993.
- 7) Chung K.-T., Ferris D. H., *Martinus Willem Beijerinck (1851-1931) Pioneer of general microbiology*, ASM News, Vol. 62, No. 10, 1996, <http://www.asm.org/ccLibraryFiles/FILENAME/0000000251/621096p539.pdf> .
- 8) Bergogne-Bérézin E., Towner K.J., *Acinetobacter spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features*, in *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 9, N. 2, Apr. 1996, <http://europepmc.org/backend/ptpmrender.fcgi?accid=PMC172888&blobtype=pdf> .
- 9) Siegrist H., *Acinetobacter sp.: infezioni nosocomiali, epidemiologia e resistenza agli antibiotici*, Swiss NOSO, Vol. 7, N.1., marzo 2000, http://www.swissnoso.ch/wp-content/uploads/pdf/v7_1_it.pdf .
- 10) ISP-WIV, Rapports globaux et rapports annuels, *Rapport global Microbiologie 2000/I*, https://www.wiv-isp.be/qml/activities/external_quality/rapports/_down/microbiologie/2000/00-1F-MICROBIO.pdf .
- 11) Alvarez-Ossorio G. et al., *Protocolo de atención a alertas epidemiológicas, Actuación en brotes de infección nosocomial causados por Acinetobacter baumannii multirresistente*, SVEA, http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csahud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/ACINETOBACTER.pdf .
- 12) Goodman & Gilman, *Le basi Farmacologiche della Terapia*, Decima edizione, McGraw-Hill, marzo 2003.
- 13) Garrity G.M., Bell J.A., Lilburn T.G., *Taxonomic Outline of the Prokaryotes Release 5.0 Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd Edition, http://www.bergeys.org/outlines/bergeysoutline_5_2004.pdf .
- 14) Ministero della Sanità, Dipartimento della Comunicazione e Prevenzione, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio Malattie Infettive, Circolare 400.3/113.3/6390 del 15 dicembre 2003, recante in oggetto « infezioni nosocomiali da *Acinetobacter baumannii* nel nord della Francia ». https://www.google.it/?gfe_rd=cr&ei=43c8VtjeO7TF8Ae857nIBg&gws_rd=ssl#q=+Circolare++400.3%2F113.3%2F6390+del+15+dicembre+2003++%C2%AB+INFEZIONI+NOSOCOMIALI+DA+Acinetobacter+baumannii+NEL+NORD+DELLA+FRANCIA%C2%BB .
- 15) Vanbroekhoven K., Ryngaert A., Wattiau P., De Mot R., Springael D., *Acinetobacter* diversity in environmental samples assessed by 16S rRNA gene PCR–DGGE fingerprinting, 2004, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.femsec.2004.05.007/full> .
- 16) Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, CIO, *Protocollo per l'isolamento dei pazienti con colonizzazione/infezione da germi multiresistenti in terapia intensiva*, Istruzione Operativa n. 3/2004, Rev. 0, 16 settembre 2004.
- 17) Jans B., Glupczynski Y., Suetens C., Van Cleemput E., *Enquête épidémiologique relative à Acinetobacter baumannii producteur de BLSE (Type VEB-1) en Belgique*, Epidémiologie, Octobre 2004; Bruxelles (Belgique), <https://www.wiv-isp.be/epidemio/epifr/nsihfr/acinetobacter.pdf> .
- 18) Donelli G., Guaglianone E., Antonelli M., Fadda G., Ierna A., Salvia A., *Infezioni associate alle ulcere da pressione: metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento*, Rapporti Istisan 05/41, 2005, [https://www.aspct.it/settori_sanitari/comitato_per_la_lotta_alle_infezioni_ospedaliere\(cio\)/documentazione/ulcere_pressione_iss.pdf](https://www.aspct.it/settori_sanitari/comitato_per_la_lotta_alle_infezioni_ospedaliere(cio)/documentazione/ulcere_pressione_iss.pdf) .
- 19) CDC, *Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings*, 2006, <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf> .

- 20) OMS, *Guías para la calidad del agua potable, Primer Apéndice a la Tercera Edición, Volumen 1, Recomendaciones*, 2006, http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3_es_full_lowres.pdf?ua=1.
- 21) Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria Regionale Dossier 123-2006, *Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo*, marzo 2006.
- 22) Ecker J. A., Massire C., Hall T.A., Ranken R. et al., Identification of *Acinetobacter* Species and Genotyping of *Acinetobacter baumannii* by Multilocus PCR and Mass Spectrometry, *J Clin Microbiol.* 2006 Aug; 44(8): 2921–2932, <http://jcm.asm.org/content/44/8/2921.full>.
- 23) Kramer A., Schwebke I., Kampf G., *How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review*, *BMC Infectious Diseases* 2006, Published: 16 August 2006, available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/130>.
- 24) Peduzzi R., Dolina M., *Patologie microbiche d'origine idrica. Il caso del genere batterico Acinetobacter*, in *Tribuna Medica Ticinese (OMCT - Ordine dei medici del Cantone Ticino)*, ottobre 2006, <http://www.omct.ch/jahia/webdav/site/omct/shared/TMT/2006/taccuino%20ottobre%202006.pdf>.
- 25) Lederman W., *Una historia personal de las bacterias*, RIL editores, 2007.
- 26) Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, *2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings*, 2007, <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
- 27) AORN V. Monaldi, *Gestione del Paziente Colonizzato o con Infezione da Germi Sentinella*, Prima emissione 25/07/2007, http://www.ospedaideicolli.it/wp-content/uploads/253_Procedure-assist.-germi-sentinella.revisione-Feb-2010.pdf.
- 28) Maragakis L.L., Perl T.M., *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options, in *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue 8, pp.1254-1263, 2008, <http://cid.oxfordjournals.org/content/46/8/1254.full>.
- 29) Bergogne-Bérézin E., Friedman H., Bendinelli M., *Acinetobacter* Biology and Pathogenesis, Springer-Verlag, 2008.
- 30) CTCB/Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique, Fiche Technique: *Acinetobacter baumannii*, Emis le 14 mai 2008, [http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20baumani%20\(Edition%20008\).pdf](http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20baumani%20(Edition%20008).pdf).
- 31) Whitman T. J., Qasba S. S., Timpone J.G., Babel B. S., Kasper M. R. et al., Occupational transmission of *Acinetobacter baumannii* from a United States serviceman wounded in Iraq to a health care worker, *Clin Infect Dis* 2008 Aug;47(4):439-43, <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/4/439.full>.
- 32) CCM - ASSR Regione Emilia Romagna, *PROGETTO CCM "Sicurezza del paziente: il rischio infettivo"*, Documento di indirizzo per la "Sorveglianza dei Patogeni Sentinella", ottobre 2008, http://www.ospedale.cuneo.it/uploads/media/Documento_patogeni_sentinella.pdf.
- 33) Groupe de travail du CCLIN de l'interrégion Paris-Nord et du CCLIN de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, *Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques*, 16 mars 2009, <http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html>.
- 34) Azienda Ospedaliera S. Camillo - Forlanini, Direzione medica Presidio S. Camillo. - U.O. di Igiene Ospedaliera, *Procedure e istruzioni operative in caso di isolamenti culturali di Acinetobacter baumannii nelle Terapie Intensive e nelle Aree Critiche sottoposte a monitoraggio microbiologico*, 20 marzo 2009, http://www.scamilloforlanini.rm.it/html/file_allegati/procedura_acinetobacter.pdf.
- 35) Manchanda V., Sanchaita S., Singh N.P., Multidrug resistant *Acinetobacter*, *J Global Infect Dis* 2010; 2:291-304.
- 36) APIC, *Guide to the Elimination of Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Transmission in Healthcare Settings*, 2010, http://www.apic.org/resource/_eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf.
- 37) Hernández Torres A., García Vázquez E., Yagüe G., Gómez Gómez J., *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas, *Rev Esp Quimioter* 2010, <http://seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf>.
- 38) Agence de la santé publique du Canada/ Public Health Agency of Canada, *Lignes directrices: Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans tous les établissements de soins de santé. Bacille Gram négatif résistant aux carbapénèmes*, 2010, <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/guide/ipcm-mpci/ipcm-mpci-fra.php>.
- 39) Camp C., Tatum O. L., A Review of *Acinetobacter baumannii* as a Highly Successful Pathogen in Times of War, *Lab Med.* 2010, <http://www.medscape.com/viewarticle/732915>.

- 40) Public Health Agency of Canada, *Guidance: Infection Prevention and Control. Measures for Healthcare Workers in All Healthcare Settings. Carbapenem-resistant Gram-negative Bacilli*, 2010, <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/guide/ipcm-mpci/ipcm-mpci-eng.php> .
- 41) Public Health Agency of Canada, *Guidance: Infection Prevention and Control Measures for Healthcare Workers in All Healthcare Settings*, 2010, <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/guide/ipcm-mpci/pdf/guide-eng.pdf> .
- 42) Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie Clinique, Fiche Technique: *Acinetobacter ursingii*, Emis le 11 Janvier 2010, [http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20ursingii%20\(Edition%202009\).pdf](http://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques/Acinetobacter%20ursingii%20(Edition%202009).pdf) .
- 43) Landini M.P., Ambretti S., *Acinetobacter baumannii*: un patogeno nosocomiale sempre più rilevante, MICRO News, Vol. 3 n. 6, Giugno 2010, <http://www.aosp.bo.it/files/Micro%20News3.6.pdf> .
- 44) Delfino A., *Malattie contagiose: misure di isolamento in ambito ospedaliero*, 7 giugno 2010, http://www.asp.cz.it/files/u1/Misure_Isolamento.pdf .
- 45) St. Joseph's Healthcare Hamilton, *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABMR), 9 settembre 2010, <http://www.hamiltonhealthsciences.ca/documents/Patient%20Education/MRABFRENCH-th.pdf> .
- 46) SIMPIOS, *I batteri gram negativi multiresistenti: un problema emergente e di attualità. Indicazioni gestionali*, Documento approvato dal Consiglio Direttivo Simpios il 27 settembre 2010, <http://www.simpios.it/public/ufiles/Documento%20E-MDR%2009272010.pdf> .
- 47) WHO - Western Pacific Region, *Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii (MDRAB)*, Fact sheet, 1 November 2010, http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20101102/en/ .
- 48) CDC, *Acinetobacter* in Healthcare Settings, Page last reviewed: November 24, 2010; Page last updated: November 24, 2010, <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/acinetobacter.html> .
- 49) ASSR Emilia Romagna, *Antibiogramma 2011. Nuovi criteri interpretativi e istruzioni per l'uso*, Centro stampa della Regione Emilia-Romagna, dicembre 2010, https://www.areavastaromagna.it/Portale/Frontend/Home/DocumentViewer.aspx?document_id=276 .
- 50) XXIV REUNIÓN SAMPAC, *Infecciones asociadas a biomaterials*, Sevilla 2011. <http://www.sampac.es/sites/default/files/docs/2011-SAMPAC%20SEVILLA.pdf> .
- 51) Espinal P., Roca I., Vila J., *Clinical Impact and Molecular Basis of Antimicrobial Resistance in Non-baumannii Acinetobacter*, *Future Microbiol.* 2011; 6 (5): 495-511, http://www.medscape.com/viewarticle/743074_2 .
- 52) Brossard K.A., Campagnari A.A., Blanke S.R., *The Acinetobacter baumannii Biofilm-Associated Protein Plays a Role in Adherence to Human Epithelial Cells*, in *American Society for Microbiology*, Vol. 80, N.1, January 2011. <http://iai.asm.org/content/80/1/228.full> .
- 53) A.O. Carlo Poma, *Procedura di gestione e prevenzione dei casi di infezione/colonizzazione da Acinetobacter baumannii e da germi MDR in ambiente ospedaliero: esperienza dell'A.O. "C. Poma"*, in "III Corso Nazionale Teorico Pratico Emergenze in Infettivologia", Ferrara 12-13 maggio 2011, <http://www.ospfe.it/reparti-e-servizi/reparti-dalla-a-alla-m-1/malattie-infettive-ospedaliera/malattie-infettive-ospedaliera-attivita/emergenze-infettivologiche-atti/allegati-2011/Gattuso-CEI-2011-Acinetopdf> .
- 54) E.O. Ospedali Galliera, Genova, *Guida operativa per l'applicazione delle misure di isolamento presso tutte le strutture di cura sanitaria*, settembre 2011, <http://www.galliera.it/files/documenti/cio/pdf/manuali/isolamento.pdf> .
- 55) Commissione europea, *Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo e al Consiglio. Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica (AMR)*, 15 novembre 2011, http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_it.pdf .
- 56) SOFOS, *Problemática actual de las infecciones por microorganismos multirresistentes*, Curso organizado por la Plataforma SOFOS, Servicio Cántabro de Salud, 1º Edición 2012, <http://sofos.scsalud.es/fondosDoc/seguridadClinica/GM/temarios/LIBRO%20iGM.pdf> .
- 57) CCM, *Sistema Nazionale Sorveglianza Infezioni in Terapia Intensiva (SITIN). Protocollo*, Aggiornamento febbraio 2012, Versione 2.0, <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/alpubblicazione.2013-01-04.8640700200> .
- 58) Société Française de Microbiologie, Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, *Recommandations 2012*, Edition de Janvier 2012, http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_2012.pdf .

- 59) Magiorakos A.P., Srinivasan A. 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 Mar, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793988> .
- 60) Mataseje L. F., Bryce E., Roscoe D. et al., *Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in Canada 2009 – 10: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP)*, in *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, March 7, 2012.
- 61) CHUV, Centre hospitalier universitaire vaudois, Pathologies et Microorganismes, *Acinetobacter spp dans les services des soins*, Validation 18.04.2009, Dernière modification le 03.08.2012, http://www.hpci.ch/hh_home/hh_docu_accueil/hh_micropatho.htm?fiche=smph_w_mp_126&lettre=A .
- 62) CHUV, Centre hospitalier universitaire vaudois, Pathologies et Microorganismes, *Acinetobacter spp (multiresistant ou non) aux Soins Intensifs: infection/colonization*, Dernière modification le 03.08.2012. http://www.hpci.ch/hh_home/hh_docu_accueil/hh_micropatho.htm?fiche=smph_w_mp_125&lettre=A .
- 63) Azienda USL ROMA H, *Gestione del paziente colonizzato/infetto da MDRO*, settembre 2012, <http://www.aslromah.it/operatori/dipartimenti/ccica/doc/Gestione%20pazienti%20colonizzatiinfetti%20da%20MDRO%20ed.%201%20-%20sett%202012.pdf> .
- 64) Benedetti G., Montesi C., Croci E., Azienda Servizi Sanitari N.1 - Triestina, *Prevenzione e gestione del paziente con colonizzazione o infezioni da germi multiresistenti*, ottobre 2012, http://www.assl.sanita.fvg.it/opencms/export/sites/assl/it/partner/docs/protoc_batt_multiresistenti_DEF.pdf .
- 65) West Virginia Bureau for Public Health. Department of Health & Human Resources, Healthcare Provider Information Sheet for Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRab), October 2012, <http://www.dhhr.wv.gov/oeeps/disease/HAI/Documents/MDRab%20staff%20guide.pdf> .
- 66) West Virginia Bureau for Public Health, Department of Health & Human Resources, Patient Information Sheet for Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRab), October 2012, <http://www.dhhr.wv.gov/oeeps/disease/HAI/Documents/MDRab%20visitor%20guide.pdf> .
- 67) Pantosti A., *Acinetobacter baumannii in Italy*, Department of Infectious, Parasitic and Immuno-mediated Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Berlin, 26 November 2012, http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Presentations2012Berlin/03_Session%205_Pantosti_Acinetobacter%20in%20Italy.pdf .
- 68) McConnell M. J., Actis L., Pachón J., *Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models*, Final version published online 18 June 2012, FEMS Microb Rev 37 (2013) 130-155, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x/pdf> .
- 69) Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé, *Annexe A: Dépistage, analyse et surveillance des organismes antibiorésistants (OA) Dans tous les établissements de soins de santé*, Révisée février 2013 (annexe du document *Pratiques de base et précautions supplémentaires dans tous les établissements de soins*), https://www.publichealthontario.ca/fr/eRepository/PIDAC-IPC_Annex_A_Screening_Testing_Surveillance_AROs_2013_FR.pdf .
- 70) Ministero della Salute, Circolare “ Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)”, 26 febbraio 2013, <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?jsessionid=v0uHABj4SPXB80+OqO1oWA .sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie= .>
- 71) CCM / ASSR Emilia Romagna, *Sorveglianza nazionale delle infezioni in terapia intensiva (Progetto SITIN)*. Rapporto (dati 20 09-2010), marzo 2013, <http://assr.regione.emilia-romagna.it/> .
- 72) Raka L., Mulliqi-Osmani G., Begolli L., Kurti A., Lila G., Bajrami R., and Jaka-Loxha A., *Acinetobacter*, in *Infection Control*, Chapter 5, Published: May 29, 2013, <http://www.intechopen.com/books/infection-control/acinetobacte> .
- 73) AMRSC, National Surveillance and Reporting of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage for Human Health in Australia (Project AMRAU), June 2013, https://www.griffith.edu.au/_data/assets/pdf_file/0010/586099/SAQ065_ProjectAMRAU_AHPPC_Approval.pdf .
- 74) A.O. S. Croce e Carle, Cuneo, *Gestione del paziente con infezione/colonizzazione da germi multi resistenti*, 21 agosto 2013, http://www.ospedale.cuneo.it/uploads/media/Germi_multiresistenti_2013.pdf .
- 75) Antimicrobial Resistance Standing Committee, *National surveillance and reporting of antimicrobial resistance and antibiotic usage for human health in australia*, June 2013, https://www.griffith.edu.au/_data/assets/pdf_file/0010/586099/SAQ065_ProjectAMRAU_AHPPC_Approval.pdf .

- 76) Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), *Surveillance provinciale des bacilles à Gram Négatif producteurs de Carbapénémases au Québec*, Protocole, Version 1, Octobre 2013.
- 77) ECDC, Technical Report, *Carbapenemase-producing bacteria in Europe*. Interim results from the European survey on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) project 201, Stockholm, November 2013, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>.
- 78) Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, QUEBEC, Fiche technique sur les mesures intérimaires de prévention et de contrôle des infections à *Acinetobacter baumannii* multirésistant, Dernière mise à jour: 2013-12-19, http://csssgranit.qc.ca/connexion/documents/Fiche_tech_-_A._baumanni_2013-12-19.pdf.
- 79) Sidney Adventist Hospital, Patient & Visitor Fact Sheet. Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB), Jan 2014, <http://www.sah.org.au/assets/files/PDFs/IPC%20Fact%20Sheets/Acinetobacter%20baumanni-%20revised%20jan%202014.pdf>.
- 80) CDC, PHSA Laboratories, British Columbia, Carbapenemase-Producing Organisms (CPO) Fact Sheet, February 7, 2014, http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/CB885921-A243-41B9-B699-C0A7B754AB24/0/CPOBacteriainBC_factsheet_feb7_2014.pdf.
- 81) AOU Sassari, Protocollo operativo per la gestione dei pazienti con colonizzazione/infezione da *Acinetobacter baumannii* e altri germi multiresistenti, 10 marzo 2014, http://www.aousassari.it/documenti/11_140_20140422154617.pdf.
- 82) Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), *Surveillance provinciale des bacilles à Gram négatif producteurs de carbapénémases au Québec*, Protocole, Version 1.1, Avril 2014, <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/infectionsnosocomiales/protocolebgnv1.pdf>.
- 83) ECDC/ European Centre for Disease prevention and Control, Surveillance Report, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013*, 2014 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.
- 84) ECDC, Surveillance Report. *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities*, April-May 2013, Stockholm, May 2014, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-point-prevalence-survey-long-term-care-facilities-2013.pdf>.
- 85) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, *Gestione del paziente colonizzato infetto da microrganismi multifarmaco-resistenti (MDRO)*, luglio 2014, <http://www.policlinico.pa.it/portal/pdf/news/CIO/GestionePazienteGermiMultiresistenti.pdf>.
- 86) Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito, *Identificazione di Bastoncini Gram Negativi Non Fermentanti il Glucosio*, Emesso da Standards Unit, Microbiology Services, PHE, Data emissione: 11.03.14, http://www.apsi.it/public/ufiles/smi/id17_2_2_rev_it_140311.pdf.
- 87) CHUV, Centre hospitalier universitaire vaudois, Pathologies et Microorganismes, *Acinetobacter spp multiresistant dans les services des soins*, Dernière modification le 03.08.2012; Validation 30.09.2014. http://www.hpci.ch/hh_home/hh_docu_accueil/hh_micropath.htm?fiche=smph_w_mp_126&lettre=A.
- 88) CHUV, Centre hospitalier universitaire vaudois, Pathologies et Microorganismes, *Acinetobacter spp (multiresistant ou non) aux Soins Intensifs: infection/colonization*, validation : 30.09.2014, http://www.hpci.ch/hh_home/hh_docu_accueil/hh_micropath.htm?fiche=smph_w_mp_125&lettre=A
- 89) Regione Friuli Venezia Giulia, *Indicazioni per la Gestione delle Infezioni da Acinetobacter baumannii*, ottobre 2014, http://www.regione.fvg.it/rafv/export/sites/default/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA25/allegati/09122014_Indic_Acinetobacter_baumannii_ott_14.pdf.
- 90) Regione Friuli Venezia Giulia, *Indicazioni per la Sorveglianza dei Microrganismi Sentinella*, novembre 2014, http://www.regione.fvg.it/rafv/export/sites/default/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA25/allegati/09022015_Indicazioni_per_la_sorveglianza_dei_microrganismi_sentinella.pdf.
- 91) ECDC, *Données actualisées sur la résistance aux antibiotiques dans l'Union européenne*, 13.11.2014, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Resume_EARSNet_2014_31102014.pdf.
- 92) HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, *Procédure interdisciplinaire prévention et contrôle de l'infection*, Prise en charge d'un patient porteur d'*Acinetobacter baumannii* multi-resistant (ou autre bactérie à Gram négatif non fermentative, sur recommandation PCI), Date de mise en application: décembre 2011; dernière mise à jour: janvier 2015, http://vigigerme.hug-ge.ch/library/pdf/procedure_acinetobacter_mr.pdf.
- 93) CDC, Multidrug-Resistant Organism & Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module, January 2015, http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12pscMDRO_CDADcurrent.pdf.

- 94) ECDC, *Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014*, Stockholm, April 2015, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf> .
- 95) Euzeby J.P., *List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN)*, page loads since 18 June 2015, <http://www.bacterio.net/> .
- 96) ECDC, TESSy - The European Surveillance System, *Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2015, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) surveillance data for 2014*, July 2015, <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2015-EARS-Net-reporting-protocol.pdf>.
- 97) BRENDA, *Information on EC 4.1.1.18 - Lysine decarboxylase*, Release 2015.2 (July 2015), <http://www.brenda-enzymes.info/enzyme.php?ecno=4.1.1.18> .
- 98) BRENDA, *Information on EC 4.1.1.17 - ornithine decarboxylase*, Release 2015.2 (July 2015), <http://www.brenda-enzymes.info/enzyme.php?ecno=4.1.1.17> .
- 99) *Classification of species in the genus Acinetobacter*, in apps.szu.cz, Updated September 23, 2015, <http://apps.szu.cz/anemec/Classification.pdf> .
- 100) EUCAST, *Proposed modifications to EUCAST definition of the intermediate category*, October 2015, http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2015/EUCAST_revised_intermediate_definition_consultation_20151015.pdf .
- 101) EpiCentro, a cura del CNESPS, *Resistenze batteriche*, Ultimi aggiornamenti, 18 novembre 2015, http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza_antibiotici/aggiornamenti.asp .
- 102) CDC, *Multidrug-Resistant Organism & Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module*, January 2016, http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12pscMDRO_CDADcurrent.pdf .
- 103) Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), *Surveillance des infections à bacilles à Gram négatif producteurs de carbapénémases (BGNPC)*, <https://www.inspq.qc.ca/infections-nosocomiales/spin/bgnpc> .
- 104) Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, *Identification flow charts*, http://www.uiweb.uidaho.edu/micro_biology/250/IDFlowcharts.pdf .

N.B.: le sopraelencate fonti sono comprensive anche di alcune fonti non citate nel testo.

Finito di stampare
il 29 febbraio del 2016

DRAFT