

# Acinetobacter spp.

*Acinetobacter* è un coccobacillo Gram-negativo, aerobio, catalasi positivo ed ossidasi negativo.

L'assenza di caratteristiche microbiologiche precise, in *Acinetobacter*, ha fatto sì che, in un recente passato, non sia stato facile procedere ad una classificazione puntuale di specie. Dapprima *Acinetobacter* è stato classificato in: senza pigmento (*achromobacter*), senza movimenti (*acinetobacter*), non fermentante, non capace di ridurre i nitrati (*anitratus*) e, successivamente, in *Moraxella* (ossidasi positiva) ed *Acinetobacter* (ossidasi negativo).

Ad oggi risultano oltre 50 specie di *Acinetobacter*, di cui la maggior parte sono considerate non-patogene. Tra le specie considerate come patogeni opportunisti per l'uomo, i membri più rilevanti sono nel cluster ***Acinetobacter calcoaceticus-baumannii (Acb) complex***, che comprende *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. seifertii* e *A. dijkshoorniae* con il non-patogenico *A. calcoaceticus*. *Acineto-*

*bacter baumannii* è considerato, dal punto di vista clinico, il più rilevante tra questi. La nuova tassonomia ha, tuttavia, incluso all'interno di una singola specie, più tipi di *Acinetobacter* a differente capacità invasiva e a differente virulenza. Infatti, *Acinetobacter baumannii*, indistinguibile fenotipicamente, è strettamente correlato ad *A. pittii* e *A. nosocomialis*, anche se possiede una differente virulenza. Inoltre, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii (Acb) complex* spesso è confuso con *A. Iwoffii* ed *A. radioresistant*, tipici colonizzanti della cute che possono dare infezione nei pazienti immuno-compromessi. *Acinetobacter* ambientali sono *A. calcoaceticus* e *A. johnsonii*.

*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii (Acb) complex*

► **La capacità di sopravvivere per lunghi periodi in ambienti ostili e la sua resistenza ai disinfettanti, ha consentito lo sviluppo di *Acinetobacter* in ambiente nosocomiale.** Alcuni ceppi di *Acinetobacter*

*baumannii* sono in grado di sopravvivere, in condizioni di assenza di acqua, fino a oltre cento giorni. Alla base di tale peculiarità troviamo molto probabilmente determinanti multifattoriali non ben note, anche se, però, le caratteristiche dei lipidi di membrana o la capacità di formazione di capsule e/o di biofilm sembrano giocare un ruolo importante.

Protezione del genoma in *Acinetobacter*

Oltre alla capacità di resistere alla perdita di acqua, **il batterio è in grado di proteggere il suo genoma dal danno provocato dalla reidratazione.** Questo grazie al ruolo protettivo delle **proteine RecA**, in grado di riparare il DNA mediante ricombinazione.

Anche la capacità di acquisire resistenza alla rifampicina, in *Acinetobacter*, è stata correlata a tale fenomeno, il tutto all'interno di un processo combinato di essiccazione-idratazione, portando, così, all'ipotesi "provocatoria" della generazione del fenotipo MDR indotto dalla resistenza all'essiccazione stessa.

La resistenza in ambienti nosocomiali è coadiuvata anche dalla capacità di resistere allo stress ossidativo dei **ROS**, grazie all'espressione delle **catalasi KatG**, che lo rendono in grado di detossificare le componenti reattive dell'ossigeno, mentre l'espressione delle pompe quali **Acel** rendono inefficace l'azione disinfettante della clorexidina. Inoltre, l'uso di alcool è stato associato alla promozione di fattori di virulenza in *Acinetobacter baumannii*. Livelli fisiologici di alcool, infatti, sono in grado di impedire la fagocitosi dei ceppi di *Acinetobacter baumannii*. L'abuso di alcool è considerato un fattore di rischio associato ad infezione comunitaria da *Acinetobacter baumannii*<sup>(177)</sup>.

► **La capacità di resistere all'azione dei ROS è esplicita anche nella sua evasione dell'immunità.** Nel polmone, la prima linea di difesa nei confronti di *Acinetobacter baumannii* è, infatti, rappresentata princi-

palmente dall'azione dei neutrofili, come suggerito da modelli sperimentali animali. *Acinetobacter baumannii* attrae rapidamente i neutrofili, che mediante *burst* ossidativo e produzione dei **NET** (*Neutrophil Extracellular Traps*) mirano all'eradicazione del patogeno. *Acinetobacter baumannii* ha la capacità di inibire la formazione dei **NET** nonostante la presenza di attivatori dei neutrofili (varie citochine e LPS, etc.) utilizzandoli come trasportatori (*in vitro*), mentre la capacità di detossificare le forme reattive H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> da parte delle **catalasi KatG** e **KatE** attenuano lo stress ossidativo indotto dai neutrofili<sup>(178)</sup>.

## BIOFILM

Come molti organismi produttori di biofilm, le specie di *Acinetobacter baumannii* sono in grado di produrre biofilm robusti su qualsiasi tipo di superficie clinicamente rilevante, quali superfici di ferite ma anche materiali abiotici o *devices*, tubi endotracheali, policarbonati e acciaio inossidabile, contribuendo notevolmente alle infezioni correlate a *devices* e assistenza.

La capacità di formare biofilm è data dal sistema di regolazione a due componenti denominato **BfmRS**<sup>(179)</sup>, che a sua volta regola l'espressione del **sistema di tipo I chaperone-usher pilus**, denominato **pili Csu**<sup>(180)</sup>. Il sistema *pili Csu*, codificato da un operone a sei segmenti, *csuA/BABCDE*, insieme alle proteine biofilm-associate (Bap) gioca un ruolo cruciale per la formazione e il mantenimento del biofilm su superfici abiotiche. Un secondo sistema a due componenti, il **GacSA**, sembrerebbe controllare, a sua volta, l'espressione del sistema *pili Csu* contribuendo così, indirettamente, alla formazione del biofilm stesso<sup>(181)</sup>.

L'osservazione che livelli sub-inibitori di TMP/SMX reprimono completamente l'espressione del sistema *pili Csu* indica come l'uso inappropriato di antibiotici possa alterare la popolazione ed i comportamenti dei ceppi batterici, promuovendo lo stile di vita planctonico<sup>(178)</sup>. Altri meccanismi coinvolti nella formazione di biofilm includono proteine di membrana come **OmpA**, a sua

volta coinvolta nella resistenza agli antibiotici e al siero<sup>(178)</sup>.

Sebbene stiano emergendo caratteristiche comuni, non è stato caratterizza-

Strategia  
"resist and persist"  
in *Acinetobacter*  
*baumannii*"

to alcun determinante genetico o alcuna particolare tossina comune tale da poter prevedere la virulenza del ceppo di *Acinetobacter baumannii*, ragion per cui si ritiene che la strategia adottata dal patogeno sia più del tipo "resist and persist"<sup>(177)</sup>.

*Acinetobacter baumannii* può causare infezioni gravi in soldati con ferite di guerra, tanto che negli anni '90 è stato ribattezzato anche **Iraqibacter**<sup>(182)</sup> e spesso è causa di infezioni nei traumi da disastri naturali. Tali patologie, sebbene possano avere un'origine nosocomiale, spesso sono vere e proprie patologie comunitarie, tanto che si pensa a ceppi con fattori di virulenza o a specie con virulenze differenti all'interno dello stesso genere. Infatti, non sono rare le polmoniti comunitarie in pazienti che lavorano in fonderia o meningiti comunitarie. Ma nel nostro Paese, invece, *Acinetobacter* è tipicamente un patogeno nosocomiale che causa, nei pazienti critici, infezioni correlate all'assistenza<sup>(183)</sup>. A livello globale, il 2% delle infezioni relative all'ambito assistenziale sono attribuibili ad *Acinetobacter baumannii*, ma nella maggior parte dei casi i ceppi presentano percentuali di resistenza ben più elevati rispetto agli altri patogeni Gram-negativi, raggiungendo quote di resistenza ai carbapenemi oltre il 75%, come in Italia, e tassi di multiresistenza pari al 70%, come in America Latina<sup>(177)</sup>. Frequentemente è diagnosticato nelle polmoniti associate al ventilatore, ma può causare anche batteriemie, infezioni urinarie o, più raramente, addominali e della ferita chirurgica. La patologia più frequentemente associata ad *Acinetobacter baumannii* è la polmonite nosocomiale, con aumento della durata dell'ospedalizzazione e della mortalità<sup>(184)</sup>. **Comunque, l'isolamento di *Acinetobacter baumannii* da materiale polmonare non è sufficiente per stabilire che sia il patogeno responsabile dell'infezione; infatti, è molto difficile distinguere la vera infezione dalla contaminazione.** La dimostrazione di coccobacilli Gram-negativi e cellule infiammatorie all'esame microscopico

potrebbe essere di aiuto per il clinico. La mortalità della polmonite aumenta in caso di batteriemia concomitante<sup>(183)</sup>. A ulteriore dimostrazione che non tutte le specie di *Acinetobacter* sono uguali, la mortalità delle batteriemie causate da *Acinetobacter baumannii* (37%) è maggiore rispetto a quella causata da altre specie: *A. nosocomialis* (16%), *A. pittii* (14%)<sup>(185)</sup>, per arrivare a quella da *A. junii* che è ancora più bassa.

## MECCANISMI DI RESISTENZA

*Acinetobacter* spp. contengono cefalosporinasi cromosomiche di classe C di Ambler, denominate **Acinetobacter-derived cephalosporinases (ADC)**<sup>(186)</sup>, capaci di idrolizzare le penicilline e le cefalosporine dalla prima alla terza generazione, inclusi ceftriaxone,

*Acinetobacter-derived cephalosporinases (ADC)*

ceftazidime e cefotaxime. L'attività del cefepime e dei carbapenemi nei confronti di questi ceppi è conservata, sebbene analogamente alle AmpC la loro espressione sia inducibile dall'esposizione alle molecole  $\beta$ -lattamiche<sup>(187)</sup>. La presenza di geni plasmidici di ESBL ha conferito la resistenza anche a cefepime. **Inoltre, in seguito *Acinetobacter* ha anche acquisito le oxacillinasi, che hanno determinato la resistenza anche ai carbapenemici:** il gene **blaOXA-51** è cromosomico intrinseco, mentre altre oxacillinasi sono plasmidiche acquisite come quelle del gruppo 23, 24 (simili anche alle 33 e 40), 58, 143 e 235<sup>(188,189)</sup>. **Acinetobacter più raramente alberga metallo-enzimi, specie in isolati dall'Estremo Oriente, più frequenti VIM ed IMP e più raramente NDM-1 e 2.**

A fianco delle  $\beta$ -lattamasi sono molto importanti le mutazioni delle porine e delle pompe di efflusso. **Le pompe di efflusso possono essere la causa dell'etero-resistenza ai carbapenemi.** Gli enzimi alchilanti e metilanti sono quelli che conferiscono resistenza agli aminoglicosidi e le mutazioni della DNA girasi ai chinoloni. Tra i meccanismi di resistenza dovuti alla permeabilità di membrana, vi sono anche proteine di membrana come le **CarO**, indotte dalla presenza dei carbapenemi (come imipenem). Queste protei-

ne interagiscono direttamente con **OXA-23**, sicché al momento dell'ingresso di imipenem nel periplasma, la molecola viene immediatamente e rapidamente idrolizzata dalla  $\beta$ -lattamasi. Tra le proteine di membrana, inoltre, **OprD** e suoi ortologi sono coinvolti non solo nel trasporto del ferro ma anche di molecole antibiotiche come fosfomicina e meropenem, e mutazioni di tale proteina sono note per conferire resistenza ai carbapenemi stessi<sup>(178)</sup>. La resistenza alle polimixine, in *Acinetobacter spp.*, è molto rara e dipende da mutazioni del lipo-polisaccaride che determinano cambio di carica elettrica della parete ma portano ad una ridotta *fitness* del batterio, che può spiegare come mai si è così poco diffusa. L'etero-resistenza alla colistina è motivo di preoccupazione per insorgenza di resistenza; mediando dalla etero-resistenza di *Serratia spp.* (presente in tutte le specie di *Serratia*) che si vince con la combinazione di colistina con altre molecole, l'etero-resistenza alla colistina, in *Acinetobacter*, se diagnosticata deve essere trattata come per *Serratia*. Infatti, la combinazione sinergica colistina e rifampicina è stata utilizzata, *in primis*, per *Serratia* e poi traslata in *Acinetobacter*<sup>(190)</sup>.

Sono stati segnalati nel corso degli anni diversi *outbreaks* di *Acinetobacter baumannii* multi-drug resistant (MDR), tutti derivanti da pochi cloni raggruppati secondo 3 *Sequence Types* denominati **Cloni Internazionali tipo I, II e III (CC1, CC2, CC3)**<sup>(191)</sup>.

Tutti sono caratterizzati dalla presenza di diversi determinanti di resistenza e da una rapida espansione clonale a livello internazionale. Di fronte ad un ceppo di *Acinetobacter baumannii* (dato molecolare), senza alcun *pattern* di resistenza, ottenuto da positivizzazione di emocoltura o da campione respiratorio diretto profondo, cosa può ipotizzare un clinico (Figura 27)?

|        |              |
|--------|--------------|
| CTX    | Non rilevato |
| KPC    | Non rilevato |
| VIM    | Non rilevato |
| IMP    | Non rilevato |
| NDM    | Non rilevato |
| OXA-48 | Non rilevato |

**Figura 27.** *Acinetobacter baumannii* MDR; antibiogramma molecolare.

Sicuramente solo una probabile sensibilità alla colistina. Infatti, per l'epidemiologia attualmente presente in alcuni Paesi, come l'Italia, è molto facile per un clinico attento ipotizzare l'antibiogramma fenotipico (Figura 28).

## TERAPIA

La terapia delle infezioni gravi da *Acinetobacter baumannii* si è basata sull'uso dei  $\beta$ -lattamici per la loro capacità battericida, ma l'acquisizione di resistenza al cefepime ed ai carbapenemi ha comportato

per un lungo periodo l'utilizzo di molecole con meno capacità battericida, maggiore tossicità e caratteristiche farmacocinetiche peggiori. Tra i carbapenemi, non tutte le molecole hanno la stessa attività contro *Acinetobacter* e meropenem è considerato il migliore. **La nuova cefalosporina cefiderocol ha attività contro *Acinetobacter* e risulta al momento l'unico  $\beta$ -lattamico con attività contro questo microorganismo.** Gli studi registrativi hanno permesso di dimostrare attività anche nelle infezioni gravi da *Acinetobacter baumannii*, anche se nel corso della terapia sono stati registrati episodi di aumento della MIC, specie in monoterapia<sup>(160,192)</sup>.

Proprio a causa della sua innata resistenza e grazie alla sua persistenza, *Acinetobacter baumannii* è in grado di provocare *outbreaks* e resistere a gran parte degli agenti antimicrobici grazie alla sua notevole capacità di acquisire fattori di resistenza.

Poche opzioni terapeutiche hanno mantenuto capacità di restare attive

| ANTIBIOTICI            | MIC mg/l |
|------------------------|----------|
| Imipenem               | >8 R     |
| Meropenem              | >8 R     |
| Amikacina              | >16 R    |
| Gentamicina            | >4 R     |
| Trimetoprim/<br>sulfam | >4 R     |
| Levofloxacina          | >2 R     |
| Colistina              | 1 S      |

**Figura 28.** Antibiogramma fenotipico classico di *Acinetobacter baumannii* Carba R XDR/COS (Colistin Only Susceptible) - OXA-23.

Cefiderocol e  
*Acinetobacter*  
*baumannii*

*in vitro*. Tra le nuove molecole, nessuno dei nuovi BLIC è attivo nei confronti dei ceppi di *Acinetobacter baumannii*. Eravaciclina ha dimostrato possedere attività *in vitro* contro *A. baumannii*<sup>(193)</sup>, ma la molecola nei trials non ha raggiunto la non inferiorità predefinita.

► **Tra le opzioni commercialmente disponibili, solo colistina e recentemente cefiderocol hanno mostrato attività significative nei confronti di questo patogeno.** Dati *in vitro* da studi di sorveglianza su oltre 20.000 isolati dal 2014-2018 hanno riportato *range* di suscettibilità per cefiderocol pari a 94,9% e 90,7% su ceppi di *Acinetobacter baumannii* da diversi siti di infezione, rispettivamente, suscettibili e resistenti ai carbapenemi, e pari a 97,6% e 84,1% per la colistina sempre su ceppi di *Acinetobacter baumannii*, rispettivamente, suscettibili e resistenti ai carbapenemi<sup>(194)</sup>.

Nel corso degli anni 2014-2016, i valori di MIC<sub>90</sub> per cefiderocol hanno subito pochissima variabilità, passando da 1 mg/l a 4 mg/l sempre su ceppi di *Acinetobacter baumannii*<sup>(195)</sup>.

Analizzando i dati degli studi di sorveglianza **SIDERO**<sup>(75)</sup>, 236 ceppi non suscettibili ai carbapenemi (MIC>8 mg/l) mostravano *range* di MIC tra 0,015 e >64 per cefiderocol e ≤0,25 e >8 per colistina<sup>(196)</sup>, con percentuali di suscettibilità pari al **94,9%** per cefiderocol e al **93,6%** per colistina.

Percentuali di suscettibilità oltre il 90% sono riportate per produttori di OXA-23 e OXA-24 like. **I ceppi con MIC >16mg/l nei confronti di cefiderocol erano tutti produttori di PER.**

Efficacia clinica di cefiderocol: **CREDIBLE-CR** e **APEKS-NP**

Nei **trials clinici**<sup>(81,160)</sup>, cefiderocol ha raggiunto la non inferiorità predefinita, pur osservando, però, nello studio **CREDIBLE-CR**<sup>(160)</sup> uno squilibrio in termini di mortalità in infezioni da *Acinetobacter baumannii* delle basse vie aeree. Gli studi registrativi per cefiderocol hanno arruolato pazienti con infezioni sostenute da *Acinetobacter baumannii*. Nello studio **APEKS-NP**<sup>(81)</sup> (cefiderocol 2g TID versus meropenem alto dosaggio-HD 2g TID per il trattamento delle polmoniti nosocomiali), il 16% dei pazienti in entrambi i bracci presentava un'infezione

(HAP/VAP o HCAP) sostenuta da *Acinetobacter baumannii*. Nel braccio trattato con cefiderocol, il 70% (16/23) dei ceppi era produttore di carbapenemasi, mentre la distribuzione per sindrome era la seguente: HAP-14% (8/59), VAP-20% (12/59) e HCAP-11% (3/27). Nel braccio trattato con colistina, il 63% (15/24) era produttore di carbapenemasi, con la seguente distribuzione: HAP-18% (11/60), VAP-16% (10/64) e HCAP 13% (3/23). Il 52% (12/23) dei pazienti nel braccio cefiderocol con infezione da *Acinetobacter baumannii* nella popolazione *modified Intention to Treat* (mITT) ha ottenuto guarigione clinica al *Test of Cure* (7 giorni  $\pm$  2 giorni dalla fine del trattamento) *versus* il 58% (14/24) dei pazienti trattati con meropenem, con il 39% (9/23) e il 33% (8/24) di eradicazione microbiologica, rispettivamente, per cefiderocol e meropenem alto dosaggio. La mortalità (*endpoint* primario di efficacia) era del 32% (7/22) e del 25% (6/24) per la sottopopolazione con infezione da *Acinetobacter baumannii*, rispettivamente, per il braccio trattato con cefiderocol e meropenem HD. Lo studio **CREDIBLE-CR** per la valutazione dell'efficacia di cefiderocol *versus* la *Best Available Therapy* (BAT; fino a 3 antibiotici attivi sui Gram-negativi somministrati per via endovenosa) è stato disegnato per arruolare pazienti con infezioni sostenute da patogeni Gram-negativi resistenti ai carbapenemi. Nello studio sono stati inclusi pazienti con infezioni sostenute da *Acinetobacter baumannii CR*, rispettivamente, nei bracci cefiderocol e BAT, secondo le percentuali seguenti: 46% (37/87) e 45% (17/40), di cui nel gruppo con polmonite nosocomiale 65% (26/40) e 53% (10/19), nel gruppo infezioni del torrente ematico e sepsi 44% (10/23) e 50% (7/14) e nel gruppo infezioni complicate del tratto urinario 6% (1/17) nessun paziente nel gruppo BAT. *L'outcome* per l'*endpoint* primario era la guarigione clinica al *Test of Cure* (7 giorni  $\pm$  2 giorni dalla fine del trattamento). Nella popolazione di pazienti con infezioni da *Acinetobacter spp.*, il 41% (16/39) ed il 53% (9/17) dei pazienti, rispettivamente, nei bracci cefiderocol e BAT hanno registrato una guarigione clinica al TOC, con il 26% (10/39) ed il 29% (5/17) di eradicazione microbiologica. La mortalità al

giorno 28 era del 38% (16/42) nel braccio trattato con cefiderocol e del 18% (3/17) nel braccio BAT. **La mortalità nel gruppo trattato con cefiderocol non è stata attribuita a fattori specifici se non ad una sproporzione di pazienti con shock (26% nel gruppo cefiderocol versus 6% nel gruppo BAT) e maggiore numero di pazienti ricoverati in rianimazione (81% gruppo cefiderocol versus 47% gruppo BAT).** Solo 2 pazienti con infezione da *Acinetobacter spp.* aveva MIC >2mg/l. Di questi, uno con MIC 4mg/l (produttore di OXA-23 e NDM) ha ottenuto guarigione clinica con *outcome* favorevole e sopravvivenza al giorno 28, mentre

Ruolo delle  $\beta$ -lattamasi PER e NDM in *Acinetobacter baumannii*

il secondo con MIC  $\geq$ 16mg/l produttore di OXA-23 *like* ha registrato fallimento clinico ed è deceduto. L'espressione di fattori molteplici di resistenza del genere *Acinetobacter baumannii* tra cui  $\beta$ -lattamasi di tipo **PER e NDM determinano un aumento delle MIC in vitro.** *In vivo*, un aumento delle MIC è verosimilmente determinato dall'espressione di ADC. In ogni caso, un'azione sinergica è osservabile in associazione con altre molecole, tra cui sulbactam e avibactam<sup>(197)</sup>. Seppur limitati, esistono diversi casi di uso **real-life di cefiderocol** nel trattamento di queste infezioni grazie al programma di uso compassionevole (Tabella VII).

Cefiderocol in *real-life*

Tra gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, nessuna delle nuove molecole (avibactam, vaborbactam e relebactam) ha attività contro le oxacillinasi di *Acinetobacter* (avibactam è in grado di bloccare solo OXA-48 delle *Enterobacterales*), né contro i metallo-enzimi; pertanto, le nuove combinazioni non sono attive contro *Acinetobacter*. Il vecchio inibitore suicida  $\beta$ -lattamico delle  $\beta$ -lattamasi, **sulbactam**, ha attività contro *Acinetobacter*. In un primo periodo si è pensato per una sua attività contro le oxacillinasi, in seguito si è pensato ad un meccanismo diverso e cioè che sulbactam abbia affinità e riesca ad acilare le PBP di *Acinetobacter* e così riesca ad esercitare un'attività antibatterica. In effetti l'attività antibatterica di sulbactam contro *Acinetobacter* è mediata dall'inibizione delle PBP1a e delle PBP3, ma non del-

| AUTORE                          | DETERMINANTE DI RESISTENZA                 | DIAGNOSI  | COMBINAZIONE   | OUTCOME                                  |
|---------------------------------|--|---|--|--|
| Trecarichi <i>et al.</i> (1998) | -  | VAP/BSI   | -  | Successo                                 |
| Zingg <i>et al.</i> (1999)      | OXA-23 +<br>OXA-58<br>OXA-23<br>OXA-40+NDM | Osteomielite  | FDC+COL+<br>DAPTO+FLUCO<br>FDC+COL+CZA/AVI<br>FDC+COL                                  | Successo                                 |
| Dagher <i>et al.</i> (2000)     | -  | Osteomielite  | FDC+DAPTO+VANCO  | Successo                                 |
| Falcone <i>et al.</i> (2011)    | -  | 5X BSI<br>2X VAP  | -<br>1X FDC+FOS  | Successo 4/6<br>Successo 1/2             |
| Bavaro <i>et al.</i> (202)      | -  | 5X BSI e<br>shock<br>2X BSI<br>2 VAP (+BSI)<br>1 accesso<br>epatico | FDC+FOS/COL/<br>MEM/TGC<br>FDC+ COL/FOS<br>FDC+ TGC+COL/FOS<br>FDC+ COL/FOS +<br>DAPTO | Successi<br>(decessi per<br>altre cause) |
| Oliva <i>et al.</i> (203)       | XDR<br>PDR<br>XDR                          | VAP<br>BSI<br>Spondilodiscite                                       | -  | Successo                                 |

**Tabella VII.** *Usa compassionevole di cefiderocol in vivo.*

la PBP2, e la resistenza al sulbactam è rara (204). I pochi ceppi resistenti hanno mutazioni della PBP3 che, comunque, è gravata da una perdita di *fitness* del batterio. **Grande attrattiva terapeutica è data attualmente dall'associazione sulbactam più fosfomicina (FOS/SUL) pur essendo *Acinetobacter* geneticamente resistente alla fosfomicina per effetto delle sue pompe di efflusso.** Lim *et al.* testando, mediante metodo *checkerboard*, il sinergismo di FOS/SUL su 50 isolati di *Acinetobacter*

*baumannii* resistenti ai carbapenemi (CR-AB), hanno evidenziato un effetto sinergico nel 74% dei casi; in nessun caso si registrava antagonismo. Le MIC<sub>50</sub> e le MIC<sub>90</sub> di FOS/SUL venivano ridotte da 4 a 8 volte, comparate alla monoterapia. La riduzione dei valori di MIC, associata a una PTA (*Probability Target Attainment*) di abbattimento della carica batterica di  $2\text{-log}_{10}$ , pone potenzialmente tale terapia tra le più efficaci a nostra disposizione nel trattare infezioni gravi da CR-AB<sup>(205)</sup>.

**Effetto delle  
OXA sul  
sulbactam**

Le **OXA sono inibite parzialmente dal sulbactam**; infatti, risulta sensibile all'idrolisi da parte di alcune di queste, tra cui principalmente OXA-23 che notoriamente non è inibita dal sulbactam. Non resiste all'idrolisi da parte di altre ESBL quali TEM, ma anche delle  $\beta$ -lattamasi di classe C come ADC<sup>(206)</sup>. L'aggiunta di avibactam al sulbactam (in minore misura relebactam) riesce a ripristinare l'efficacia del sulbactam riducendo di più di 2 diluizioni le sue MIC nell'89% dei casi su 187 isolati di *Acinetobacter* MDR testati, come evidenziato da Pasteran *et al.*<sup>(207)</sup>. Avibactam potrebbe interferire o by-passare la normale protezione da tossicità indotta dai  $\beta$ -lattamici mediata dal sistema regolatorio **BfmRS** oppure potrebbe fungere da ipotetico mediatore per una ipersensibilità al sulbactam grazie all'interazione con **advA**<sup>(208)</sup>, importante proteina di divisione cellulare in *Acinetobacter*. Analogamente, l'aggiunta di inibitori delle  $\beta$ -lattamasi a serina quali avibactam era in grado di ripristinare e potenziare l'attività di cefiderocol nei ceppi produttori di PER e con MIC >8 mg/l<sup>(209)</sup>. Curiosamente, alcune OXA di *Acinetobacter* sono suscettibili a elevate concentrazioni di sodio (>50 a 75 mM, OXA 25 e OXA 26). Non è chiaro ma potrebbe essere dovuto ad una variazione aminoacidica da *Tyr* a *Phe*<sup>(210)</sup>. Anche l'associazione **sulbactam/meropenem**, in linea teorica, rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica: la PBP2 di *Acinetobacter* è inibita fortemente dal meropenem mentre sulbactam, come evidenziato sopra, inibisce principalmente la PBP1a e -3 facendo sì che tale associazione sia potenzialmente in grado di inibire tutte e tre le PBP di *Acinetobacter*<sup>(211)</sup>. D'altro can-

to, **cefiderocol** inibisce principalmente la PBP3 di *Acinetobacter*<sup>(138)</sup> e la sua associazione con sulbactam potrebbe, quindi, potenziare la sua difesa nei confronti di resistenza indotta. Dati *in vitro* mostrano, infatti, un'azione sinergica nei confronti di ceppi con MIC elevate<sup>(212)</sup>. Usando metodi bayesiani per valutare l'efficacia di numerosi schemi terapeutici per la polmonite da *Acinetobacter baumannii* MDR, sulbactam è risultato quello più efficace sulla mortalità<sup>(213)</sup>. Infatti, nella metanalisi di Jung *et al.* sulbactam (SUL) ad alte dosi (9 g/die o dosi ancora maggiori) insieme a colistina endovenosa associata a colistina per via inalatoria (IV COL + IH COL) sono apparsi superiori ai regimi colistinici in monoterapia, in termini di sopravvivenza e di cura clinica (SUL p=98,1%, IV COL+IH COL p=99,9%)<sup>(213)</sup>. Anche Liu *et al.*, recentemente, tramite una NMA (*Network Meta-Analysis*) includente sia evidenze dirette che indirette, hanno ulteriormente supportato l'utilizzo di **sulbactam ad alte dosi (> 6 g/die) in combo therapy con altre molecole come la colistina e/o la tigeciclina** nel trattare con efficacia infezioni gravi da *Acinetobacter baumannii* MDR e XDR<sup>(214)</sup>. Diverse sono le evidenze che supportano l'infusione continua di sulbactam per aumentarne l'efficacia e per potenziarne la sua eventuale associazione con le polimixine<sup>(190,215)</sup>. Quest'ultime per decenni hanno rappresentato il *backbone* terapeutico per il trattamento delle infezioni gravi da *Acinetobacter*. Nelle meningiti e ventricoliti da *Acinetobacter baumannii*, la via preferenziale di somministrazione della **colistina** appare quella **intratecale** ad una dose media di 125.000 UI (10 mg) una volta al giorno. Da una *review* della letteratura, Karaiskos *et al.* riportano un tasso di successo terapeutico dell'89%, rendendo tale via di somministrazione sicura ed efficace<sup>(216)</sup>. Chusri *et al.*, rinforzando tale dato, riportano una significativa riduzione del tasso di mortalità, in pazienti affetti da meningo-ventricolite post-chirurgica da *Acinetobacter baumannii*, se trattati con colistina intratecale o intraventricolare (ITH/IVT) rispetto alla sola colistina endovenosa (mortalità a 14 gg 24% vs 38%, a 30 gg

Ruolo del sulbactam ad alte dosi in combo therapy

Dosaggio colistina intratecale

29% vs 56%, ospedaliera 29% vs 56%)<sup>(217)</sup>.

Indubbiamente, per la pessima cinetica e penetrabilità polmonare, la via elettiva di somministrazione di colistina per infezioni delle basse vie aeree (VAP) da *Acinetobacter baumannii* è quella inalatoria, a patto però di utilizzare *devices* efficaci (*vibrating mesh nebulizers*). Zheng *et al.*, addirittura, analizzando in multivariata 183 pazienti con polmonite da *Acinetobacter baumannii* trattati con colistina per almeno 7 giorni, hanno evidenziato il dato che la colistina inalatoria (IH) era il solo predittore indipendente di mortalità a 30 giorni, di risposta clinica e di eradicazione microbiologica a differenza della colistina endovenosa che appariva, invece, predittore indipendente di fallimento clinico. La nefrotossicità, inoltre, era del tutto diversa tra le due modalità di somministrazione (37,5% vs 6,1%,  $p=0,001$  della inalatoria)<sup>(218)</sup>. Dosaggio validato, nel paziente critico, di colistina per via endovenosa: 9 MU di *loading dose* in tre ore seguiti da 4,5 MU sempre in 3 ore ogni 12 ore<sup>(219)</sup>. La **colistina** è stata associata in regimi di **combo therapy** con rifampicina, sulbactam e/o tetracicline. **Tuttavia, da un'analisi della letteratura, si evince che nessuna delle combo therapy a base colistinica utilizzate ha raggiunto risultati conclusivi in termini di efficacia.** Durante-Mangoni *et al.*, randomizzando (1:1) 210 pazienti, ricoverati in terapia intensiva, con gravi infezioni da *Acinetobacter baumannii* XDR, hanno evidenziato che l'aggiunta della rifampicina alla colistina non riduceva il tasso di mortalità a 30 giorni né la durata dell'ospedalizzazione; tuttavia, si assisteva, nel gruppo colistina/rifampicina, ad un significativo incremento dell'eradicazione microbiologica ( $p=.034$ )<sup>(220)</sup>. Questo studio, comunque, usava la colistina ancora a 2 MU ogni 8 ore senza dose di carico. Uno studio prospettico colistina *versus* colistina più meropenem in gravi infezioni nosocomiali (BSI, VAP, HAP, cUTI) da patogeni Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (*Acinetobacter baumannii* 77%) non ha mostrato superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia<sup>(221)</sup>. Nessuna differenza, infatti, si registrava, in termini di fallimento terapeutico a 14 giorni dalla randomizza-

zione, tra il braccio colistina in monoterapia e il braccio colistina + meropenem [79% vs 73% - *risk difference*-5.7%, IC 95%: -13.9 -2.4; *risk ratio* (RR) 0.93, IC 95%: 0.83-1.03].

Questi studi fanno sorgere il dubbio sulla popolazione in studio: siamo certi che le polmoniti nosocomiali arruolate siano tali o se invece *Acinetobacter baumannii* sia solo un contaminante? Infatti, quando si studiano le batteriemie da *Acinetobacter baumannii*, anche se retrospettivamente, si trova un'assoluta superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia<sup>(222)</sup>.

**Tigeciclina** mantiene attività *in vitro* contro *Acinetobacter baumannii*. La maggioranza degli studi clinici, pubblicati in letteratura, sono però, retrospettivi e quasi tutti sempre in regimi di **combo therapy** con altre molecole. Tuttavia, l'attività clinica del farmaco è confermata quasi sempre, ma a causa del suo ampio volume di distribuzione, della bassa concentrazione ematica e del fatto che negli studi registrativi ha fallito nella terapia della polmonite, attualmente il suo utilizzo, soprattutto in monoterapia, è messo sempre più in forte discussione. Principale determinante negativo, quando si usa tigeciclina (TGC) in infezioni da *Acinetobacter baumannii* è, come riportato da Shao Hua *et al.*, l'incremento delle MIC in corso di terapia e le basse concentrazioni del farmaco che vengono raggiunte a dosaggi convenzionali<sup>(223)</sup>. Yang *et al.*, recentemente, analizzando con metodo HPLC-MS/MS 186 campioni di plasma provenienti da 67 pazienti con gravi infezioni da *Acinetobacter baumannii* MDR, hanno evidenziato che solo utilizzando alte dosi di TGC (100 mg di mantenimento ogni 12 ore preceduti da *loading dose* di 200 mg) è possibile raggiungere una buona risposta clinica in termini di efficacia<sup>(224)</sup>. L'efficacia clinica di TCG, antibiotico tempo-dipendente con un lungo effetto post-antibiotico (PAE), si raggiunge solo quando il rapporto  $AUC_{0-24} (fAUC_{0-24})/MIC$  è superiore a 0,9. Ai dosaggi standard, soprattutto, in distretti come il torrente ematico, tale rapporto non viene mai raggiunto. Per la determinazione della MIC, inoltre, mandatorio è ricorrere alla broddiluizione onde evitare errori grossolani di tasso di suscettibilità.

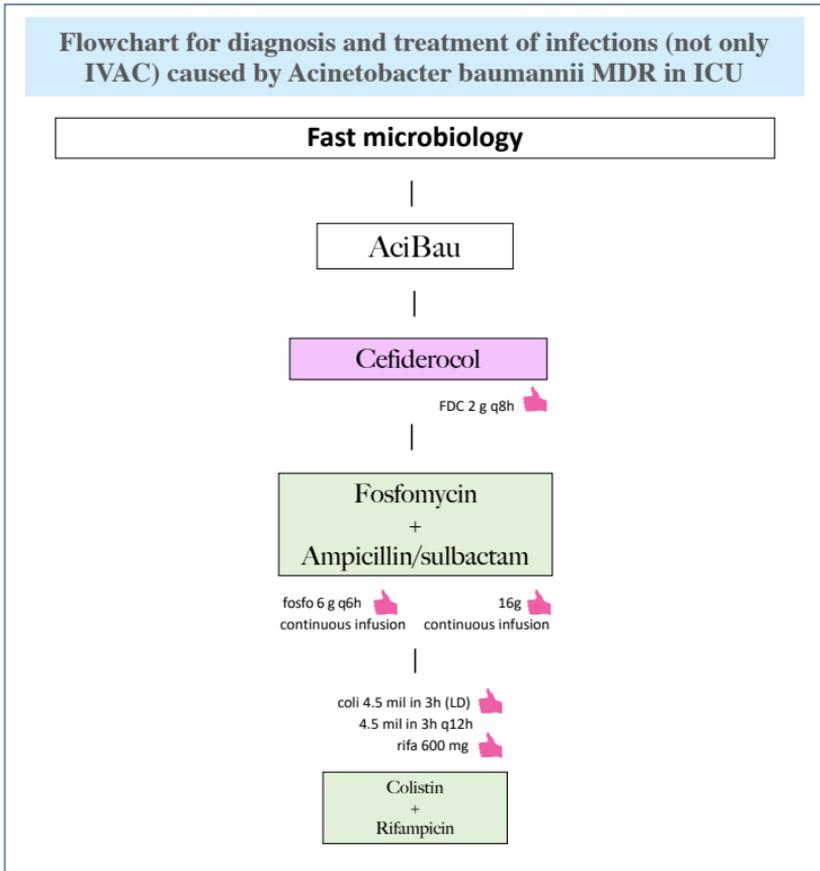
A tal proposito, sempre Yang *et al.* riportano un tasso di suscettibilità alla TGC degli isolati di *Acinetobacter baumannii* (AB), inseriti nello studio, del 65,67% con MIC determinate in broddiluizione, del 5,97% in Agar diluizione e dello 0,75% in disco diffusione. La **minociclina**, disponibile nella formulazione endovena in alcuni Paesi, potrebbe essere una altra valida alternativa.

Beganovic *et al.* simulando *in vitro*, con un modello farmacodinamico, l'impatto di minociclina sia a dose standard (200 mg di *loading dose* + 100 mg q12h), sia a dosi maggiorate (700 mg di *loading dose* + 350 mg q12h), di colistina (2,5 mg/kg q12h), di sulbactam (9g/24h) e di meropenem (6 g/24h in infusione estesa) su isolati di CRAB (*Carbapenem-Resistance Acinetobacter baumannii*), hanno evidenziato che solo la terapia tripla con alte dosi di minociclina, infusione continua di sulbactam e di polimixina, produceva l'effetto *killing* più significativo<sup>(225)</sup>. Tuttavia, l'utilizzo delle tetracicline, anche in **combo therapy**, nel trattare infezioni gravi da *Acinetobacter baumannii* deve essere considerato sempre con grande cautela. Infatti, la pompa di efflusso TetA(G) di *Acinetobacter baumannii* AYE conferisce resistenza ad una grande varietà di tetracicline, tra cui doxiciclina e minociclina stessa; unica esclusa rimane la tigeciclina. L'espressione del gene TetA(G) è regolata dal repressore TetR (AbTetR); tigeciclina si lega a tale repressore ma non viene trasportata dalla pompa di efflusso TetA(G)<sup>(226)</sup>.

Da ultimo di grande interesse, tra le opzioni future, troviamo il sulbactam/durlobactam (SUL/DUR). Quest'ultimo è un nuovo inibitore a serina delle  $\beta$ -lattamasi, capace di ripristinare l'attività di sulbactam in ceppi di *Acinetobacter baumannii* resistenti. Seifert *et al.*, valutando la sensibilità di 246 ceppi di AB-CR a diversi antimicrobici tra cui sulbactam/durlobactam, hanno evidenziato un'eccellente attività di quest'ultimo del tutto comparabile a quella di colistina ma ben superiore a quella di amikacina, minociclina e sulbactam (MIC<sub>50/90</sub> di sulbactam/durlobactam 1/4 e 2/4 mg/l vs 0,5 e 1 mg/l di colistina, 256/<512 di amikacina, 2/16 di minociclina e 16/64 di sulbactam)<sup>(227)</sup>.

Rara appare la resistenza a SUL/DUR e quando presente sembra mediata da metallo- $\beta$ -lattamasi (come NDM-1) o da mutazioni della PBP3, *target* principale di sulbactam<sup>(228)</sup>.

A conclusione del capitolo, viene proposto un algoritmo decisionale a guida microbiologica per il trattamento delle infezioni gravi del paziente critico da *Acinetobacter baumannii* MDR/XDR (Figura 29).



**Figura 29.** Algoritmo decisionale diagnostico/terapeutico per il trattamento delle infezioni da *Acinetobacter baumannii* MDR/XDR.