- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.13 Fri, 04 Jul 2025, 03:14:19

Prevalenza di colonizzazione e di infezione da *Acinetobacter baumannii* nel periodo 2011-2020 e confronto con la prevalenza di SARS-CoV-2 nel 2020 presso l'Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria

Prevalence of Acinetobacter baumannii colonization and infection from 2011 to 2020 and comparison with the prevalence of SARS-CoV-2 in 2020 at the SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital of Alessandria"

Christian Leli, Luigi Di Matteo, Franca Gotta, Daria Vay, Elisa Cornaglia, Valeria Cavallo, Laura Carrabba, Simone Busso, Valentina Pizzo, Andrea Rocchetti

S.C. di Microbiologia e Virologia, Ospedale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Riassunto. Introduzione. L'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti anziani con comorbilità si manifesta spesso con quadri clinici di estrema gravità. La necessità di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro per evitare il decesso di tali pazienti per sovrainfezioni batteriche potrebbe associarsi ad incremento della frequenza di isolamento di batteri multiresistenti. Abbiamo valutato l'andamento degli isolamenti di *Acinetobacter baumannii* presso l'Ospedale Civile di Alessandria nel periodo 2011-2020 e confrontato quelli del 2020 con i tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 nello stesso periodo. **Metodi.** Sono stati inclusi tutti gli isolati di *A. baumannii* e tutti i tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 mediante metodica molecolare ottenuti da pazienti ricoverati. Risultati. In totale 867 campioni da 536 pazienti di età media 66,2±16 anni: infezioni dell'apparato respiratorio 24% (211/867); colonizzazioni 23% (202/867); infezioni delle vie urinarie 18% (153/867). L'analisi della tendenza 2011-2020 ha evidenziato come nel 2020 siano stati isolati il 30% di tutti gli *A. baumannii* dell'intero decennio, con un incremento di 2,8 volte rispetto al 2019. In relazione al profilo di resistenza a meropenem si è evidenziato un incremento significativo (chi-quadrato: 51,2; p<0,0001. Cochran-Armitage: 29,6; p<0,0001), mentre verso colistina una sensibilità stabile nel tempo (chi-quadrato: 0,52; p=0,915. Cochran-Armitage: 0,39; p=0,531). **Conclusioni.** La pandemia da SARS-CoV-2 potrebbe avere influenzato l'incremento del numero di isolati di *A. baumannii* multiresistenti nell'anno 2020. Nelle condizioni di criticità attualmente presenti, per il sovraffollamento degli ospedali e la mancanza di posti letto, che rendono praticamente impossibile il controllo della diffusione dei batteri multi-resistenti, la vaccinazione contro il SARS-CoV-2 rappresenta l'unica strategia disponibile per ridurre il rischio di forme cliniche gravi da ricovero ospedaliero che necessitino di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro.

Parole chiave. *Acinetobacter baumannii*; SARS-CoV-2; COVID-19; Antibiotico-resistenza.

Summary. Introduction. SARS-CoV-2 infection in elderly patients with comorbidities often manifests itself with serious clinical pictures. The need for empirical broad spectrum antibiotic therapy to avoid the death of these patients from bacterial superinfections could be associated with an increase in the frequency of isolation of multidrug-resistant bacteria. We evaluated the prevalence of Acinetobacter baumannii at the General Hospital of Alessandria in the period 2011-2020 and we compared that of 2020 with nasopharyngeal swabs positive for SARS-CoV-2 in the same period. **Methods.** All A. baumannii isolates and all nasopharyngeal swabs positive for SARS-CoV-2 by molecular method obtained from hospitalized patients were included. **Results.** A total of 867 samples from 536 patients with a mean age of 66.2±16 years were analyzed. Respiratory tract infections accounted for 24% (211/867), 23% (202/867) colonization, 18% (153/867) urinary tract infections. The trend analysis of 2011-2020 showed that in 2020 the 30% of all A. baumannii of the entire period were isolated, with a 2.8-fold increase compared to 2019. According to the resistance to meropenem, there was a significant increase over time (chi-square: 51.2; p<0.0001. Cochran-Armitage: 29.6; p<0.0001), whereas a stable colistin susceptibility was observed (chi-square: 0.52; p=0.915. Cochran-Armitage: 0.39; p=0.531). **Conclusions.** The SARS-CoV-2 pandemic could have affected the increase in the number of multidrug-resistant A. baumannii isolates in our Hospital during the year 2020. In the present emergency circumstances, the hospital crowding and bed shortage make it almost impossible to control the spread of multidrug-resistant bacteria, therefore vaccination against SARS-CoV-2 represents the only strategy available to reduce the risk of severe clinical pictures requiring hospitalization and broad spectrum empirical antibiotic therapy.

Key words. Acinetobacter baumannii; SARS-CoV-2; COVID-19; Drug Resistance, Microbial.

Corrispondenza: **Christian Leli**
S.C. di Microbiologia e Virologia, Ospedale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Via Venezia 16, 15121 Alessandria
E-mail: christian.leli@ospedale.al.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.13 Fri, 04 Jul 2025, 03:14:19

Introduzione

Acinetobacter baumanni è un batterio Gram negativo ubiquitario[1] spesso causa di infezioni ospedaliere di estrema gravità e rappresenta un problema di sanità pubblica mondiale.[2,3] I principali problemi causati da questo batterio sono quelli di essere resistente alla maggior parte degli antibiotici[4,5] e di causare *outbreak* ospedalieri, in relazione alla sua capacità di resistere per lunghi periodi su superfici inanimate, anche in reparti di Terapia Intensiva.[6,7] Le principali infezioni causate sono polmoniti, infezioni delle vie urinarie, batteriemie, infezioni di cute e tessuti molli, endocardite e meningite.[8]

L'infezione da Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causa della attuale pandemia da Coronavirus Disease 19 (COVID-19), nei pazienti più anziani e con comorbilità si manifesta più di frequente con quadri clinici gravi caratterizzati da sindrome da distress respiratorio acuto secondaria a polmonite bilaterale, sepsi e sindrome da disfunzione multiorgano.[9,10] In relazione all'aumentato rischio di sovrainfezione batterica e di sepsi, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del gennaio 2020 per la gestione dei pazienti con sospetto COVID-19 suggerivano l'inizio di una terapia antibiotica empirica entro un'ora dall'ipotesi diagnostica di sepsi.[11] L'elevato numero di pazienti ricoverati con queste caratteristiche ha alterato profondamente gli equilibri gestionali degli ospedali di tutto il mondo e iniziali recenti evidenze sono state presentate alla comunità scientifica di come la pandemia possa influenzare la diffusione dei batteri multiresistenti.[12-15]

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'andamento del numero di isolati di *A. baumannii* da pazienti ricoverati presso l'Ospedale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria nel periodo 2011-2020 ed il loro profilo di suscettibilità verso meropenem e colistina. Parallelamente è stato anche eseguito un confronto con il numero di tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 nello stesso periodo, al fine di verificare un'eventuale correlazione.

Materiali e metodi

Disegno dello studio e campioni clinici

Lo studio è di tipo retrospettivo osservazionale ed ha coperto un intervallo di tempo di 10 anni, dal gennaio 2011 al dicembre 2020. I campioni inclusi nell'analisi per *A. baumannii* sono stati raccolti con finalità diagnostica o di valutazione dello stato di colonizzazione.

Variabili studiate

L'età dei pazienti è stata calcolata dalla differenza tra la data di prelievo e la data di nascita. È stata calcolata la frequenza di isolati di *A. baumannii* in relazione all'anno considerato, alla tipologia del reparto richiedente ed alla resistenza nei confronti di meropenem e colistina nel tempo, con i dati disponibili per i ceppi testati per tali antibiotici, quindi limitatamente al periodo 2017-2020. Il confronto è stato possibile in relazione alla stabilità dei *breakpoint* clinici forniti da EUCAST[16] per *A. baumanni* verso meropenem (≤2 mg/l: sensibile; >8 mg/l: resistente) e colistina (≤2 mg/l: sensibile; >2 mg/l: resistente) nel periodo 2017-2020. Per ciascun paziente sono stati considerati gli isolamenti da diversi tipi di materiale biologico (es. emocoltura, broncoaspirato, tampone rettale, ecc.) ma una sola volta. I campioni inclusi nello studio sono stati ottenuti da pazienti ricoverati e sono stati processati secondo i protocolli standard previsti per ciascun tipo di fluido biologico.[17]

Identificazione degli isolati ed antibiogramma

L'identificazione degli isolati di *A. baumannii* ed i relativi antibiogrammi sono stati effettuati mediante dispositivo automatico VITEK® 2 (BioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia).[18] Dal mese di settembre 2019 in poi alcuni isolati sono stati identificati mediante dispositivo di spettrometria di massa a desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice (MALDI-TOF) VITEK MS® (BioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia).[19]

Ricerca dell'RNA di SARS-CoV-2

La ricerca dell'RNA di SARS-CoV-2 è stata effettuata da tamponi nasofaringei prelevati a tutti i pazienti ricoverati nell'intervallo marzo 2020 – dicembre 2020 mediante Real-Time PCR inversa (RT-PCR). A causa dell'elevato numero di richieste giornaliere di ricerca dell'RNA di SARS-CoV-2, i test sono stati eseguiti alternativamente su due dispositivi di eguale sensibilità: GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit sulla piattaforma ELITe InGenius® in grado di rilevare Sars-CoV-2 mediante amplificazione del gene RdRp, del gene E e del gene N (ELITechGroup, Inc., Bothell, WA e Osang Healthcare, Anyang, Corea); e Cobas® SARS-CoV-2 kit su Cobas® 6800 System, un test in Real-Time PCR per la rilevazione qualitativa di acidi nucleici da SARS-CoV-2 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germania).

Analisi statistica

Le variabili continue sono state rappresentate come media e deviazione standard (±DS), le variabili categoriche come numeri assoluti e percentuali. Il confronto tra dati proporzionali è stato eseguito mediante test del chi-quadrato e test di Cochran-Armitage per possibile trend lineare. La significatività è stata fissata a $p \leq 0{,}05$. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il pacchetto statistico SPSS, versione 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Risultati

Dopo avere eliminato i campioni duplicati, sono stati inclusi nello studio 867 campioni da 536 pazienti. L'età media era di 66,2 ±16 anni. Sul totale dei campioni processati il 65,6% (569/867) è stato prelevato da pazienti di sesso maschile. La frequenza di isolamento in relazione al reparto richiedente è descritta in Figura 1; circa la metà degli isolamenti è stata effettuata in reparto di Terapia Intensiva. Valutando il numero di isolati in relazione al tipo di campione biologico ricevuto (Figura 2) è possibile notare come in quasi un quarto del totale si trattasse di una infezione dell'apparato respiratorio o di una colonizzazione, seguite dalle infezioni delle vie urinarie. L'analisi della tendenza

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.13 Fri, 04 Jul 2025, 03:14:19

degli isolamenti dal 2011 al 2020 (Figura 3) ha messo in evidenza come nel 2020 ci sia stato un sensibile incremento rispetto agli anni precedenti. In particolare, nel 2020 si è osservato un incremento del numero di isolamenti di 2,8 volte rispetto al 2019 e nel solo 2020 sono stati isolati il 30% di tutti gli *A. baumannii* dell'intero periodo 2011-2020. In Figura 4 è descritto il confronto tra proporzioni degli isolati in relazione al profilo di resistenza a meropenem in funzione del tempo. L'analisi ha messo in evidenza una differenza significativa (chi-quadrato: 51,2; p<0,0001. Cochran-Armitage: 29,6; p<0,0001). Al contrario, lo stesso confronto tra proporzioni, ma verso colistina (Figura 5), ha mostrato una stabilità della sensibilità degli isolati nel tempo (chi-quadrato: 0,52; p=0,915. Cochran-Armitage: 0,39; p=0,531). Assumendo il fenotipo di resistenza verso meropenem e di sensibilità verso colistina come un antibiotipo marcatore di

Figura 1 – Numero e percentuale di campioni positivi per *Acinetobacter baumannii* in relazione al reparto richiedente.

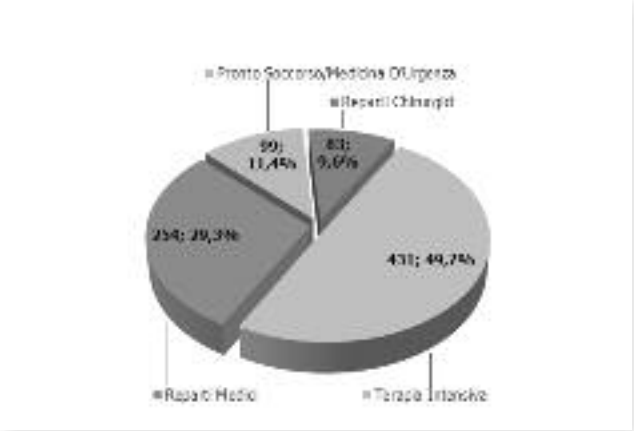


Figura 2 – Numero e percentuale di campioni positivi per *Acinetobacter baumannii* in relazione al tipo di materiale biologico.

Figura 3 – Andamento del numero di isolati di *Acinetobacter baumannii* in relazione al tempo dal 2011 al 2020.

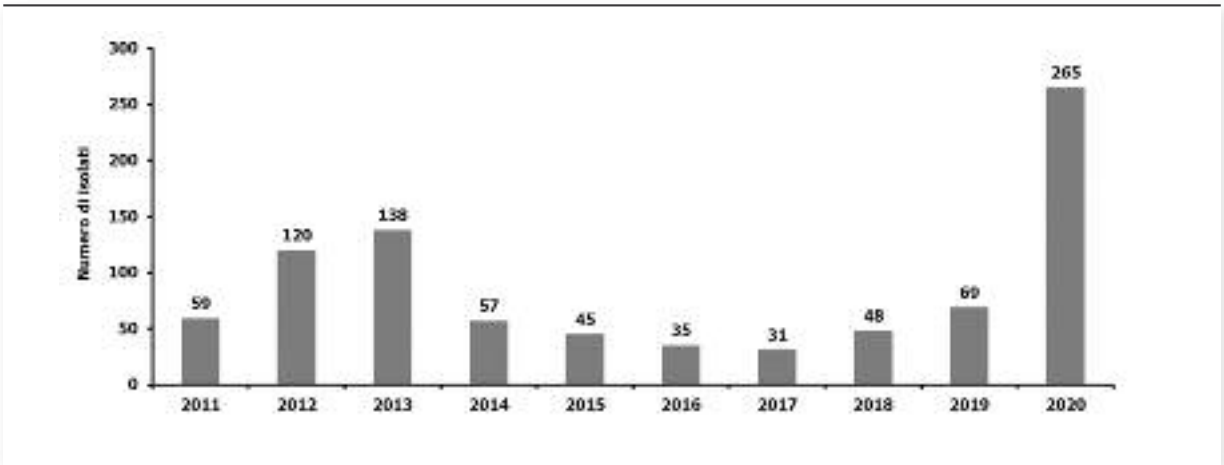
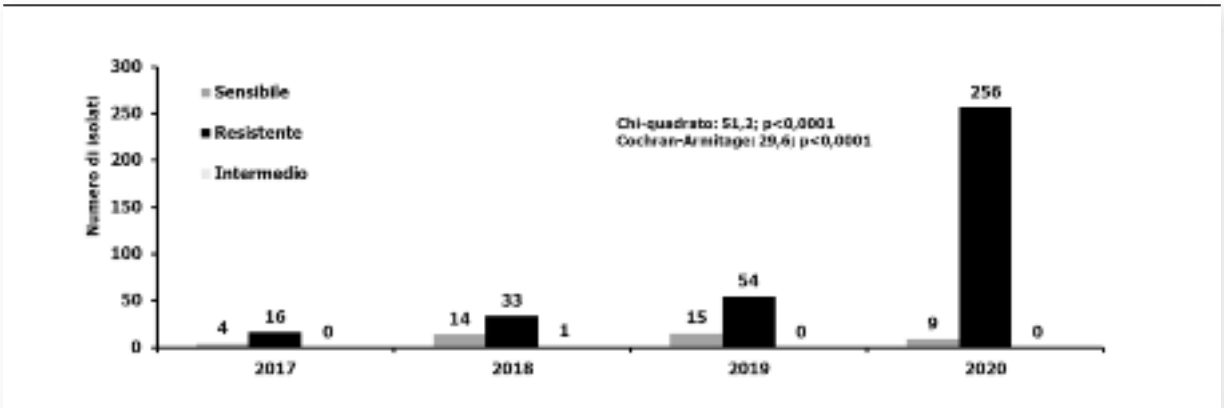


Figura 4 – Andamento del numero di isolati di *Acinetobacter baumannii* in relazione al profilo di resistenza verso meropenem nel periodo 2017-2020; confronto tra proporzioni degli isolati in relazione al medesimo profilo di resistenza.



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.13 Fri, 04 Jul 2025, 03:14:19

potenziale clonalità dell'isolato, abbiamo eseguito un confronto tra il numero degli isolati resistenti a meropenem ed il numero di tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 durante l'anno 2020 (Figura 6), che ha mostrato una differenza significativa delle due serie (chi-quadrato: 643,8; p<0,0001). La verifica della potenziale clonalità degli isolati è attualmente in corso mediante uno studio di genotipizzazione.

Discussione

Nel presente studio molti isolati di *A.baumannii* provenivano dal reparto di Terapia Intensiva. Tale dato è già stato ampiamente descritto in letteratura,[20,21] analogamente, le sedi di infezione più frequenti sono sovrapponibili a quelle indicate da altri Autori.[8] Anche per quanto riguarda la tendenza di crescita registrata in questo studio nel periodo 2016-2019, va rilevato che i dati riguardanti il nostro Paese emersi dalla sorveglianza EARS-Net nel report annuale per il 2019[22] hanno mostrato un incremento del numero di isolamenti di *Acinetobacter* spp. e la percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi è superiore od eguale al 50%.[22]

Ciò che desta interesse è il notevole aumento del numero di isolamenti nel 2020, che analizzato nel dettaglio in Figura 6 ha mostrato una tendenza bimodale con due picchi, uno in luglio ed uno in dicembre. Il confronto tra l'andamento del numero degli isolati resistenti a meropenem ed il numero di tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 durante l'anno 2020 ha evidenziato la diversità delle due popolazioni ed il fatto che i due fenomeni non siano legati da una relazione lineare. Tuttavia, una possibile spiegazione della distribuzione dei dati potrebbe essere questa: durante il marzo 2020 si è verificata la prima ondata pandemica, con un numero consistente di pazienti positivi per SARS-CoV-2 ed un conseguente graduale incremento dei ricoveri ospedalieri di pazienti con quadri clinici di estrema gravità ai quali è stato indispensabile somministrare terapia antibiotica empirica ad ampio spettro per evitarne il de-

Figura 5 – Andamento del numero di isolati di *Acinetobacter baumannii* in relazione al profilo di resistenza verso colistina nel periodo 2017-2020; confronto tra proporzioni degli isolati in relazione al medesimo profilo di resistenza.

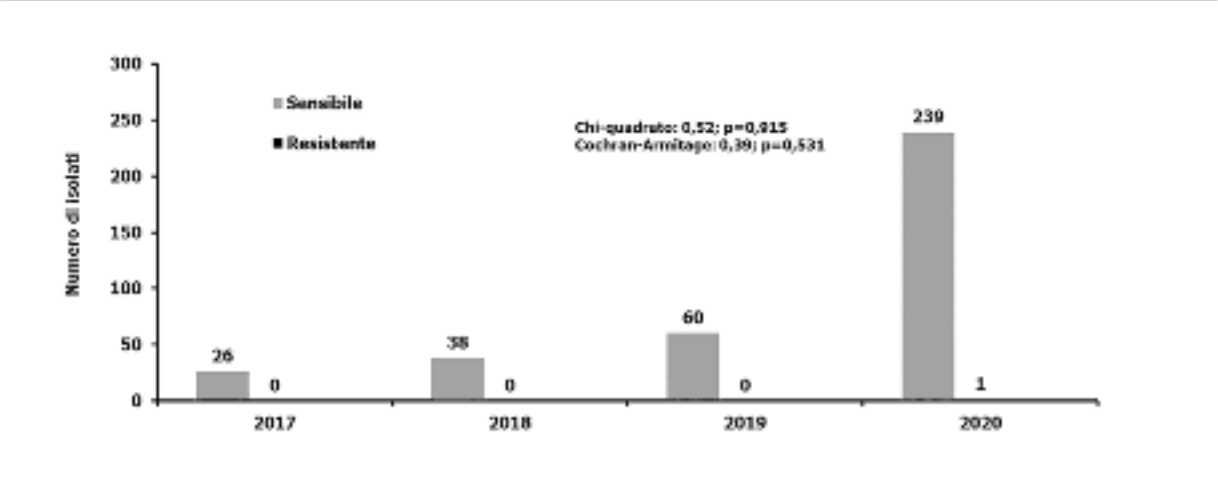
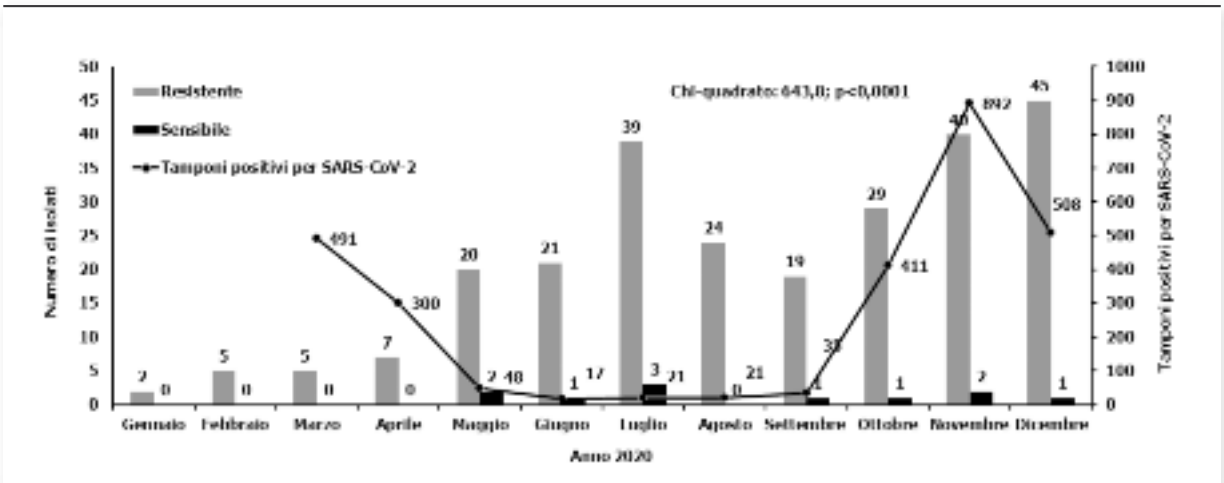


Figura 6 – Andamento del numero di isolati di *Acinetobacter baumannii* in relazione al profilo di resistenza verso meropenem nell'anno 2020 confrontato con il numero di tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 mediante metodica molecolare nello stesso periodo.



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.13 Fri, 04 Jul 2025, 03:14:19

cesso a causa delle sovrainfezioni batteriche. La progressiva saturazione dei posti letto nelle settimane successive e la conseguente estrema difficoltà nella gestione dei pazienti e degli spazi ha determinato l'espansione del clone multi-resistente con alcune settimane di ritardo, con un picco in luglio 2020. Il *lockdown* nazionale attuato dal 9 marzo alla metà di aprile ha determinato una riduzione del numero di pazienti positivi per SARS-CoV-2 che si è protratta fino all'autunno 2020. Conseguentemente, nella seconda parte dell'estate 2020 si è verificata una lieve riduzione degli isolamenti del clone multi-resistente. La seconda ondata pandemica dell'autunno 2020 si è associata ad un incremento contestuale degli isolamenti del clone in ragione della mutata situazione ospedaliera, ancora in condizioni di criticità e di estrema difficoltà per la saturazione dei posti letto, che non ha consentito di effettuare alcun tipo di controllo sulla diffusione dei batteri multi-resistenti. Tale interpretazione dei dati, basata sull'assunto di clonalità degli isolati multi-resistenti di *A. baumannii*, è ovviamente solo un'ipotesi, che sarà oggetto di verifica mediante uno studio in corso basato sul sequenziamento genico degli isolati di *A. baumannii* di questo Ospedale.

Sebbene alcuni Autori abbiano già descritto quali siano i fattori di rischio e le strategie di intervento per il controllo della diffusione dei batteri multi-resistenti nei reparti COVID,[23] nelle condizioni di criticità attualmente presenti, per il sovraffollamento degli ospedali e la mancanza di posti letto, la vaccinazione anti SARS-CoV-2 rappresenta l'unica strategia disponibile per ridurre il numero di pazienti a maggior rischio di sviluppare forme gravi di infezione da SARS-CoV-2 che necessitino di ricovero ospedaliero e quindi di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro.

Conclusioni

In conclusione, questo studio suggerisce come la pandemia da SARS-CoV-2 possa avere influenzato l'incremento del numero di isolati di *A. baumannii* multiresistenti nell'Ospedale Civile di Alessandria nell'anno 2020 e pertanto rafforza la necessità di portare avanti rapidamente il programma vaccinale anti SARS-CoV-2 al fine di ridurre il numero di pazienti a maggiore rischio di sviluppare forme cliniche gravi che necessitino di ricovero ospedaliero e quindi di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro. ■

Bibliografia

1. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen. Pathog Dis 2014;71:292-301.
2. Mea HJ, Yong PVC, Wong EH. An overview of Acinetobacter baumannii pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. Microbiol Res 2021;247:126722.
3. Durante-Mangoni E, Zarrilli R. Global spread of drug-resistant Acinetobacter baumannii: molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. Future Microbiol 2011;6:407-22.
4. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, et al. Acinetobacter baumannii Resistance: A Real Challenge for Clinicians. Antibiotics (Basel) 2020;9:205.
5. Gootz TD, Marra A. Acinetobacter baumannii: an emerging multidrug-resistant threat. Expert Rev Anti Infect Ther 2008; 6:309-25.
6. Rocha IV, Xavier DE, Almeida KRH, Oliveira SR, Leal NC. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii clones persist on hospital inanimate surfaces. Braz J Infect Dis 2018;22:438-41.
7. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. J Intensive Care Med 2017;32:25-37.
8. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. FEMS Microbiol Rev 2013;37:130-55.
9. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. Int J Antimicrob Agents 2020;56: 106054.
10. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. J Infect Public Health 2020;13:1601-10.
11. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 2020. Accessibile da: https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299
12. Miranda C, Silva V, Capita R, Alonso-Calleja C, Igrejas G, Poeta P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. J Antimicrob Chemother 2020;75: 3413-6.
13. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? Euro Surveill 2020;25:2001886.
14. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. Curr Opin Crit Care 2020;26:433-41.
15. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. Bull World Health Organ 2020;98:442-442A.
16. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing. Accessibile da: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
17. Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, et al. Manual of Clinical Microbiology, 12th Edition. Washington, DC: ASM Press 2019.
18. VITEK® 2. Accessibile da: https://www.biomerieux.it/prodotto/vitekr-2
19. VITEK® MS. Accessibile da: https://www.biomerieux.it/prodotto/vitekr-ms
20. Bergogne-Bérézin E. The Increasing Role of Acinetobacter Species As Nosocomial Pathogens. Curr Infect Dis Rep 2001;3 440-4.
21. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) Acinetobacter baumannii in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. Emerg Microbes Infect 2019;8:1747-59.
22. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019. Accessibile da: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019.
23. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, et al. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units. Emerg Infect Dis 2021;27:1234-7.