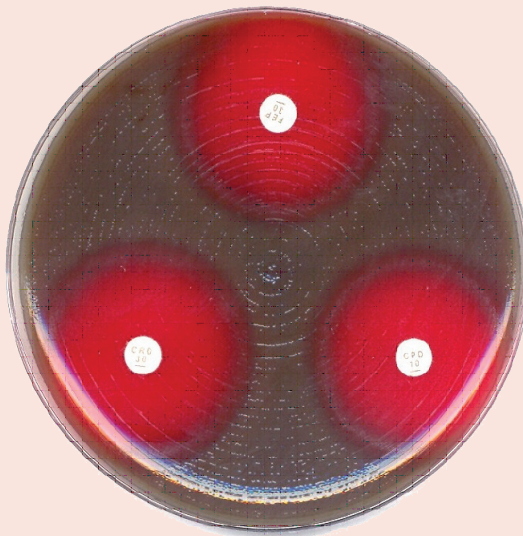


Antibiogramma 2011

Nuovi criteri interpretativi e istruzioni per l'uso

*Cosa cambia con l'adozione dello standard europeo EUCAST
Come utilizzare nella pratica clinica le indicazioni dell'antibiogramma*



Indice

Premessa	3
Cos'è l'antibiogramma	3
<i>Breakpoint</i>	4
CLSI ed EUCAST	5
MIC (minima concentrazione inibente)	6
Categorie S/I/R e correlazione clinica	7
Ceppi selvaggi e cut off epidemiologici	7
Note interpretative	8
Molecole refertate e molecole equivalenti	8
Il ruolo del microrganismo	9
Bibliografia	9
Allegato	11

Premessa

I diversi standard a valenza nazionale utilizzati in vari paesi europei per l'interpretazione dell'antibiogramma sono stati recentemente unificati e armonizzati in un unico sistema europeo ad opera dell'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Anche i laboratori di microbiologia italiani si preparano ad adottare le nuove Linee guida EUCAST, in considerazione del fatto che quello europeo è l'unico standard ufficialmente riconosciuto dalla European Medicines Agency (EMA), l'istituzione che autorizza l'immissione dei farmaci in tutti i Paesi dell'Unione europea.

I laboratori di microbiologia aderenti al Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza utilizzeranno lo standard EUCAST a partire dall'1/1/2011.

Questo opuscolo vuole presentare le principali implicazioni derivanti dal cambiamento dei criteri interpretativi e fornire alcune indicazioni per un corretto utilizzo clinico dell'antibiogramma.

Cos'è l'antibiogramma

L'antibiogramma è un test che permette la valutazione del profilo di sensibilità batterica in vitro a vari antibiotici; si esegue esponendo concentrazioni standard del microrganismo in esame a una serie di ben definite concentrazioni di farmaci.

Le metodiche più largamente utilizzate dai laboratori di microbiologia clinica sono la diffusione in agar secondo Kirby-Bauer (manuale) e la microdiluzione in brodo (automatizzabile).

La prima metodica prevede la valutazione, su terreno agarizzato, dei diametri degli aloni di inibizione che circondano il punto di deposizione di dischetti antibiotati; la seconda permette di ottenere, per le varie molecole testate, la minima concentrazione inibente (MIC), intesa come la più bassa concentrazione del farmaco in grado di inibire la crescita in vitro del microrganismo saggiato.

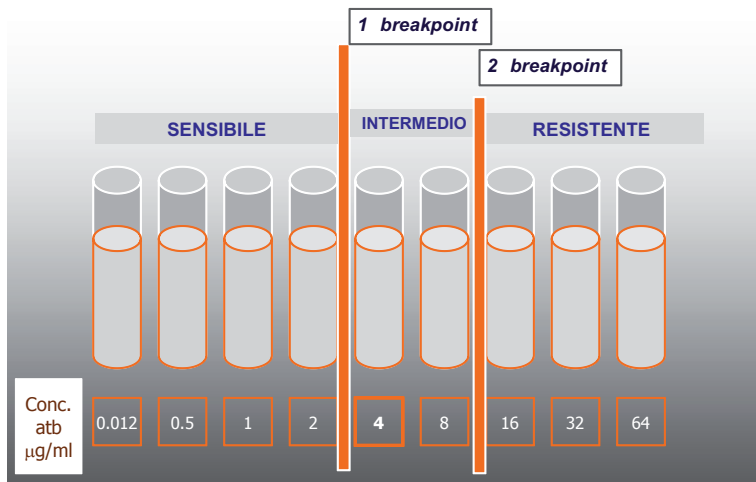
I diametri degli aloni di inibizione o le MIC vengono poi rapportati a valori soglia (*breakpoint*) fissati da alcune Istituzioni scientifiche per le diverse combinazioni microrganismo-antibiotico. Attraverso il confronto con i *breakpoint*, i risultati ottenuti possono essere tradotti nelle cosiddette categorie di interpretazione:

S (sensibile)

I (intermedio)

R (resistente) (*Figura 1*)

Figura 1. Breakpoint e categorie di interpretazione



Breakpoint

Per ogni combinazione microrganismo-antibiotico vengono fissati 2 *breakpoint* (se sono previste 3 categorie di interpretazione: S-I-R) o un solo *breakpoint* (se sono previste 2 categorie di interpretazione: S-R).

I *breakpoint* sono fissati in funzione di un complesso insieme di parametri:

- microbiologici (es. distribuzione delle MIC o degli aloni di inibizione dei ceppi selvaggi, cioè privi di meccanismi di resistenza acquisiti);
- farmacologici (es. dosaggio del farmaco terapeuticamente utilizzabile e concentrazioni sieriche ottenibili);
- clinici (es. studi di efficacia clinica).

CLSI ed EUCAST

I valori di *breakpoint* possono differire a seconda delle valutazioni effettuate dalle diverse Istituzioni scientifiche. In Italia, mancando uno standard di riferimento nazionale, i laboratori di microbiologia hanno sempre adottato le linee guida fornite dal Clinical and Laboratory Standards Institute statunitense (CLSI, ex NCCLS);¹ è però prossimo il passaggio all'adozione dei nuovi *breakpoint* europei recentemente proposti dallo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).²

Questo passaggio comporterà in alcuni casi un abbassamento dei *breakpoint* e di conseguenza vi sarà, per alcune specifiche combinazioni microrganismo-antibiotico, un'interpretazione dell'antibiogramma leggermente più "restrittiva": alcuni isolati che prima venivano refertati come S risulteranno I o R (*Tabella 1*).

Inoltre le nuove indicazioni EUCAST prevedono l'eliminazione del saggio di sensibilità per alcune combinazioni microrganismo-antibiotico non ritenute opportune in ambito terapeutico (*Tabella 2*).

Tabella 1. Principali combinazioni microrganismo-antibiotico per le quali è prevista un'interpretazione più "restrittiva"

MICROORGANISMO	ANTIBIOTICO
Stafilococchi	Rifampicina
Stafilococchi coagulasi negativi	Tetraciclina
<i>Proteus mirabilis</i>	Ciprofloxacina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillina-Tazobactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aztreonam

Tabella 2. Principali combinazioni microrganismo-antibiotico per le quali non è più consigliato il saggio di sensibilità

MICROORGANISMO	ANTIBIOTICO
Enterobacteriaceae	Cefazolina
Enterobacteriaceae	Tetraciclina
<i>Acinetobacter spp.</i>	Penicilline e cefalosporine
Enterococchi	Fluorochinoloni

MIC (minima concentrazione inibente)

Quando disponibile, la MIC può costituire, se correttamente interpretata e utilizzata, uno strumento di grande utilità per la scelta della migliore strategia terapeutica, soprattutto in caso di particolari criticità relative a:

- sede di infezione (sangue, sistema nervoso centrale, polmone, tessuti profondi, ...);
- condizioni cliniche del paziente;
- microrganismi multi-resistenti (MDR).

Per interpretarla in modo corretto occorre anzitutto considerare che:

- valori preceduti da segno \leq indicano che la crescita del microrganismo è stata inibita dalla più bassa concentrazione dell'antibiotico utilizzata per il test; esprimono quindi una notevole sensibilità indipendentemente dall'entità del valore numerico

Esempio A

MIC antibiotico X \leq 8

MIC antibiotico Y \leq 0,5

Il microrganismo si è dimostrato tanto sensibile a X quanto a Y.

- se non preceduto da tale segno, il valore della MIC dovrebbe essere valutato anche in relazione alla “distanza” dal valore del *breakpoint* fra la categoria S e quella I o R (limite di sensibilità), tenendo presente che vengono testate concentrazioni “al raddoppio”.

Esempio B

MIC antibiotico X = 1 con *breakpoint* = 8

MIC antibiotico Y = 1 con *breakpoint* = 2

X è l'antibiotico con la MIC più favorevole.

Esempio C

MIC antibiotico X = 0,5 con *breakpoint* = 1

MIC antibiotico Y = 2 con *breakpoint* = 32

Y è l'antibiotico con la MIC più favorevole.

Nell'Allegato a questo documento è possibile consultare i limiti di sensibilità delle principali combinazioni microrganismo-antibiotico.

Categorie S/I/R e correlazione clinica

La correlazione fra le indicazioni ottenibili dai test in vitro e la reale efficacia clinica delle molecole nel singolo caso non è ovviamente assoluta, dipendendo da un insieme complesso di fattori fra i quali grande rilievo hanno:

- l'effettivo ruolo clinico del microrganismo esaminato;
- la sede dell'infezione e la possibilità del farmaco di raggiungerla in concentrazioni adeguate;
- il dosaggio e la corretta modalità e tempistica di somministrazione dell'antibiotico anche in relazione alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche

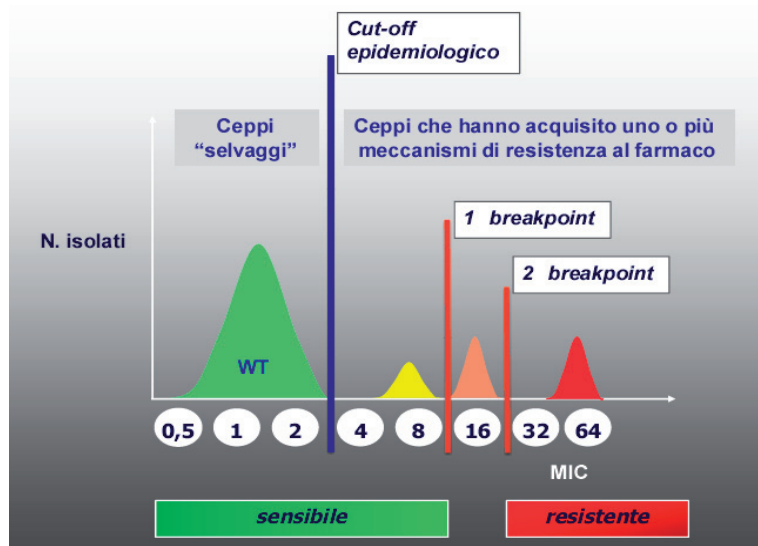
Usualmente si considera l'indicazione S come predittiva dell'efficacia del farmaco (se correttamente somministrato), R corrisponde a un'improbabile efficacia del farmaco, I esprime una scarsa sensibilità (quindi una lieve resistenza) ammettendo dunque che il farmaco possa risultare efficace solo qualora si concentri particolarmente nella sede di infezione o sia utilizzato a dosaggi sufficientemente elevati.

Ceppi selvaggi e cut off epidemiologici

Vengono definiti selvaggi quei ceppi batterici che non possiedono meccanismi di resistenza acquisiti nei confronti di una determinata classe di antibiotici. La distribuzione delle MIC di un antibiotico nei confronti dei ceppi selvaggi delle diverse specie microbiche corrisponde a una curva gaussiana in cui il valore di MIC più alto viene definito "cut off epidemiologico"; tale valore corrisponde solitamente al valore del primo *breakpoint* ma, per alcune combinazioni microrganismo-antibiotico, può essere anche inferiore (Figura 2).

In alcuni casi quindi per un microrganismo potrà essere riscontrata una MIC di un antibiotico inferiore al valore del *breakpoint* di sensibilità ma superiore a quello del *cut off* epidemiologico. Il microrganismo potrà dunque essere considerato sensibile a quell'antibiotico anche se a maggiore rischio di evolvere verso una resistenza; in tali casi potrebbe essere opportuno aumentare la posologia.

Figura 2. Cut off epidemiologico e ceppi selvaggi



Note interpretative

In alcuni casi il referto può essere integrato da note o commenti utili per interpretare e utilizzare meglio i risultati analitici. Ad esempio per il riscontro di MIC delle cefalosporine inferiori o uguali al limite di sensibilità in ceppi produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL) viene aggiunto un commento che segnala la possibilità di un insuccesso terapeutico se tali molecole fossero utilizzate per la terapia di infezioni gravi.

Molecole refertate e molecole equivalenti

Non essendo possibile testare tutti gli antibiotici utilizzabili, di norma vengono previste nei diversi profili dell'antibiogramma le molecole effettivamente indispensabili, oppure quelle "di riferimento", la cui valutazione può essere predittiva dell'attività di altre molecole non testate (es. l'attività della meticillina nei confronti di uno stafilococco è predittiva del comportamento delle penicilline associate ad inibitore, delle cefalosporine e dei carbapenemi).³

Alcune molecole possono essere testate ma non refertate (mascheramento) per favorire una migliore appropriatezza della terapia antibiotica evitando il ricorso a molecole di ultima generazione e/o a spettro d'azione più ampio quando ve ne siano altre disponibili che presentino pari efficacia ma minore impatto sulle resistenze.

Il ruolo del microrganismo

Deve tuttavia essere sempre considerato che la refertazione di un antibiogramma non è di per sé indicativa della reale necessità di intraprendere un'antibioticoterapia.

La decisione di iniziare, continuare o modificare la terapia antibiotica può avvalersi del contributo del laboratorio di microbiologia ma deve sempre anzitutto basarsi su un'attenta valutazione clinica.

Bibliografia

- ¹ *CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 20th Informational Supplement - M100 S20.* January 2010.
- ² <http://www.eucast.org/>
- ³ Courvalain P, Leclercq R., Rice L.B. *Antibiogram.* ASM Press, 2010.

Allegato

Valori di *breakpoint* per la definizione della sensibilità riferiti alle principali combinazioni microrganismo-antibiotico secondo EUCAST (v I.I. 2010-4-27)

Tabella A. Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, ...)

ANTIBIOTICO	LIMITE DI SENSIBILITÀ (\leq)	NOTE
Ampicillina	8	Entro questo <i>breakpoint</i> gli isolati clinici possono comportarsi come sensibili o intermedi in funzione della via di somministrazione, del dosaggio e della sede di infezione
Ampicillina-sulbactam	8	
Amoxicillina	8	
Amoxicillina-clavulanato	8	
Piperacillina	8	
Piperacillina-tazobactam	8	
Cefuroxime	8	Solo per IVU non complicate
Cefuroxime axetil	8	
Cefpodoxime	1	
Cefotaxime	1	
Ceftazidime	1	
Cefepime	1	
Ertapenem	0.5	
Imipenem	2	
Meropenem	2	
Doripenem	1	
Ciprofloxacina	0.5	
Levofloxacina	1	
Amikacina	8	
Gentamicina	2	
Tobramicina	2	
Tigeciclina	1	
Colistina	2	
Fosfomicina-trometamolo	32	Solo per IVU non complicate
Nitrofurantoina	64	
Trimethoprim-sulfamethoxazolo	2	

Tabella B. *Pseudomonas spp*

ANTIBIOTICO	LIMITE DI SENSIBILITÀ (\leq)	NOTE
Piperacillina	16	<i>Breakpoint</i> riferito a terapia ad alte dosi (4 g x 4)
Piperacillina-tazobactam	16	
Ceftazidime	8	
Cefepime	8	<i>Breakpoint</i> riferito a terapia ad alte dosi (2 g x 3)
Imipenem	4	<i>Breakpoint</i> riferito a terapia ad alte dosi (1 g x 4)
Meropenem	2	
Doripenem	1	
Ciprofloxacina	0.5	
Levofloxacina	1	
Amikacina	8	<i>Breakpoint</i> riferito a terapia in monosomministrazione giornaliera
Gentamicina	4	
Tobramicina	4	
Colistina	4	

Tabella C. *Enterococcus spp*

ANTIBIOTICO	LIMITE DI SENSIBILITÀ (\leq)	NOTE
		Per il trattamento delle endocarditi da <i>Enterococcus spp.</i> riferirsi alle linee guida internazionali
Ampicillina	4	
Ampicillina-sulbactam	4	
Amoxicillina	4	
Amoxicillina-clavulanate	4	
Imipenem	4	
Teicoplanina	2	
Vancomicina	4	
Tigeciclina	0.25	
Linezolid	4	
Nitrofurantoina	64	Solo per IVU non complicate

Tabella D. *Staphylococcus spp.*

ANTIBIOTICO	LIMITE DI SENSIBILITÀ (≤)	NOTE
Benzylpenicillina	0.12	
Oxacillina <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>	2	
Oxacillina Stafilococchi coag. neg.	0.25	
Levofloxacina	1	
Moxifloxacina	0.5	
Gentamicina	1	<i>Breakpoint</i> riferito alla monodose giornaliera
Tobramicina	1	
Teicoplanina <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>	2	
Teicoplanina Stafilococchi coag. neg.	4	
Vancomicina	2	Una MIC = 2 può corrispondere a una ridotta sensibilità "in vivo"
Eritromicina	1	
Clindamicina	0.25	
Tetraciclina	1	
Tigeciclina	0.5	
Daptomicina	1	
Acido fusidico	1	
Linezolid	4	
Nitrofurantoina	64	Solo per IVU non complicate
Rifampicina	0.06	
Trimethoprim-sulfamethoxazolo	2	

Tabella E. *Streptococcus pneumoniae*

ANTIBIOTICO	LIMITE DI SENSIBILITÀ (\leq)	NOTE
Benzilpenicillina	0.06	Per la polmonite considerare: 0.5 se terapia con 1.2 g x 4, 1 se terapia con 2.4 g x 4, 2 se terapia 2.4 g x 6
Ampicillina	0.5	
Cefotaxime	0.5	
Ceftriaxone	0.5	
Imipenem	2	
Levofloxacina	2	<i>Breakpoint</i> riferito a una terapia ad alte dosi
Moxifloxacina	0.5	
Vancomicina	2	
Eritromicina	0.25	
Clindamicina	0.5	
Tetraciclina	1	
Cloramfenicolo	8	
Rifampicina	0.06	

A cura di

Mario Sarti	Azienda USL di Modena - NOCSAE Baggiovara
Carlo Gagliotti	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Giovanni Gesu	Azienda ospedaliera Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano
Stefano Giordani	Azienda USL di Modena - NOCSAE Baggiovara
Roberta Migliavacca	Università di Pavia - Dipartimento S.M.E.C.
Angelo Pan	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Maria Luisa Moro	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Progettazione grafica e impaginazione

Federica Sarti

Sistema Comunicazione, documentazione e formazione

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa

Centro stampa della Regione Emilia-Romagna, Bologna, dicembre 2010

