

Introduzione del sistema europeo EUCAST per l'interpretazione dei saggi di sensibilità ai farmaci antimicrobici

A partire dal 24 Gennaio 2012 viene introdotto il nuovo standard "EUCAST" (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)¹ per l'interpretazione dei saggi di sensibilità agli agenti antimicrobici in sostituzione del sistema statunitense CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), in precedenza adottato dai laboratori italiani.

Dal 2010 la **Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)** ha raccomandato l'adozione dei *breakpoint* clinici di EUCAST presso tutti i laboratori italiani.

ALCUNE NOTE sull'INTERPRETAZIONE dell'ANTIBIOGRAMMA

La **MIC** (Minima Concentrazione Inibente), intesa come la più bassa concentrazione del farmaco in grado di inibire la crescita *in vitro* del microorganismo saggiato, viene rapportata a valori soglia (*breakpoint*) (BP) fissati per le diverse combinazioni microorganismo-antibiotico. Attraverso il confronto con i *breakpoint* i risultati ottenuti sono tradotti nelle cosiddette categorie di interpretazione "Sensibile", "Intermedio", "Resistente" (**S/I/R**); per ogni combinazione microorganismo-antibiotico vengono fissati 2 *breakpoint* (se è prevista la categoria di interpretazione **I**) o un solo *breakpoint* (se sono previste solo le categorie **S/R**).

EUCAST ha ridefinito le categorie **S/I/R** dei germi

- I ceppi di categoria **S** vengono inibiti in vitro da una concentrazione di antibiotico che suggerisce una forte probabilità di successo clinico
- I ceppi di categoria **I** sono quelli per cui il successo terapeutico non è prevedibile
- I ceppi di categoria **R** vengono inibiti in vitro da una concentrazione di antibiotico tale da suggerire una forte probabilità di fallimento terapeutico.

Per gestire correttamente il dato della MIC è fondamentale considerare, oltre alla sede di infezione e alla concentrazione del farmaco raggiungibile per un determinato dosaggio, che non sempre la MIC più bassa identifica l'antibiotico più efficace, in quanto è maggiormente predittivo il rapporto tra *breakpoint* (BP) e MIC. Ad esempio, un antibiotico con MIC=0.5 e BP=1 (rapporto BP/MIC=2) è da considerare meno efficace in vitro di uno con MIC=2 e BP=32 (rapporto BP/MIC=16).

I valori di MIC preceduti dal segno \leq indicano che la crescita del microorganismo è stata inibita dalla più bassa concentrazione dell'antibiotico utilizzata per il test ed esprimono quindi una notevole sensibilità indipendentemente dal valore numerico; viceversa, valori preceduti dal segno $>$ indicano come la crescita non sia stata inibita dalla massima concentrazione utilizzata e suggeriscono quindi una resistenza elevata.

¹ L'EUCAST è un **comitato** organizzato congiuntamente dall'ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), dall'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) e dai comitati nazionali attivi in sei Paesi europei.

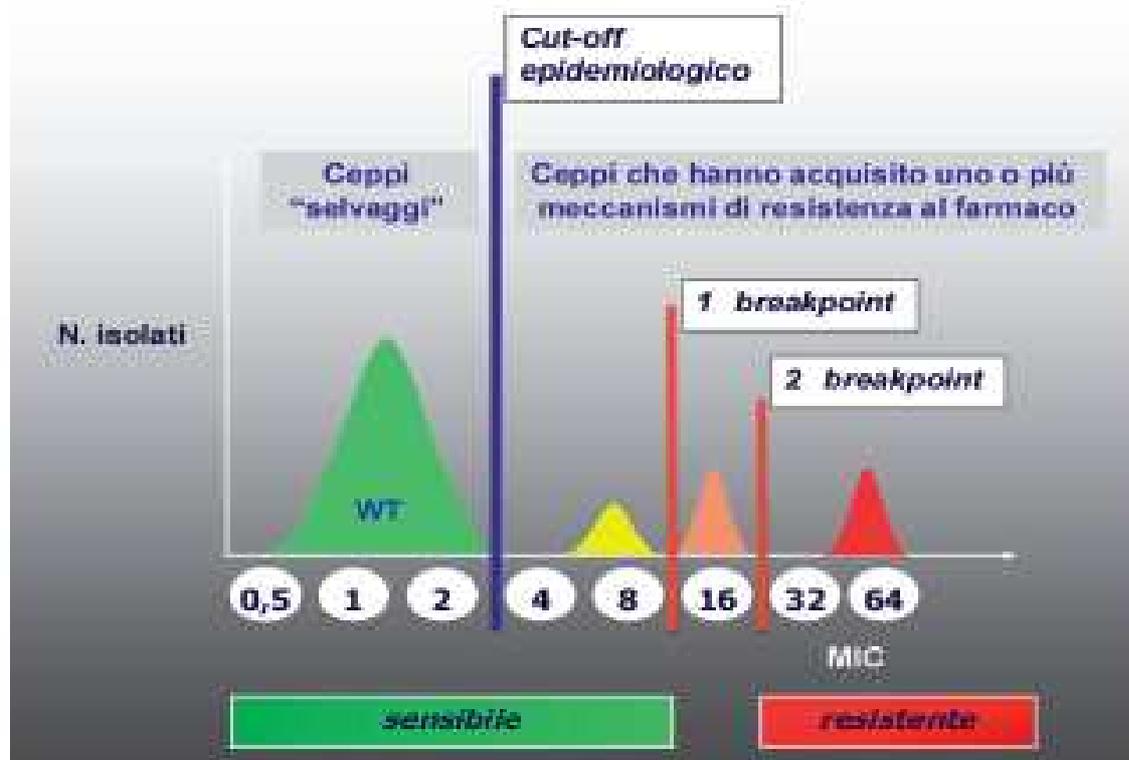
I *breakpoint* definiti da EUCAST sono gli unici ufficialmente riconosciuti da EMeA (*European Medicines Agency*), organismo che autorizza l'immissione in commercio dei farmaci nei Paesi della Unione Europea. Quando un'azienda farmaceutica chiede la registrazione di un nuovo antibiotico, EMeA decide riguardo alle indicazioni e EUCAST riguardo ai *breakpoint*. I *breakpoint* fissati per il nuovo antibiotico sono gli unici inclusi nel *Summary of product characteristics* (SPC).

In EUCAST le procedure per la definizione dei *breakpoint* clinici si basano su dati farmacocinetici, farmacodinamici e su evidenze cliniche **europee**. La progressiva adozione di questo sistema da parte di tutti i Paesi europei consentirà di armonizzare i dati di sorveglianza raccolti.

IN PARTICOLARE SI RACCOMANDA di considerare sempre non solo la categoria S/I/R, ma i valori di MIC refertati rapportandoli ai *breakpoint* e al *cut-off* epidemiologico.

Infatti con EUCAST è stato introdotto il concetto di *cut-off* epidemiologico (ECOFF), la minima concentrazione di antibiotico in grado di inibire tutti i ceppi "selvaggi" (*Wild Type*) di una specie. Un germe è detto "selvaggio" (WT) se è esente da qualsiasi meccanismo di resistenza acquisita; al contrario un germe è detto "non selvaggio" (NWT) se ha acquisito uno o più meccanismi di resistenza nei confronti dell'antibiotico considerato.

Nella maggior parte dei casi *cut-off* epidemiologico e *breakpoint* di sensibilità coincidono. A volte si potrà riscontrare una MIC per un antibiotico inferiore al valore del *breakpoint* di sensibilità, ma superiore a quello del *cut-off* epidemiologico. Il microorganismo potrà quindi essere considerato **sensibile** a quell'antibiotico anche se **a maggior rischio** di evolvere verso una resistenza; in tali casi potrebbe essere opportuno aumentare la posologia.



Principali cambiamenti nell'interpretazione degli antibiogrammi con EUCAST:

- Alcune combinazioni antibiotico-microorganismo non saranno più refertate in quanto molecole considerate da EUCAST non efficaci in ambito clinico (ad esempio cefazolina e tetraciclina per *Enterobacteriaceae*, penicilline e cefalosporine per *Acinetobacter spp.*, fluorochinolonici per enterococchi); non sarà inoltre possibile saggiare e refertare le molecole per cui non esiste un criterio interpretativo EUCAST, né riferirsi ai precedenti criteri CLSI. Casi particolari verranno discussi con il referente microbiologo.
- Per alcune combinazioni antibiotico-microorganismo si avrà un abbassamento dei *breakpoint* clinici rispetto a quelli adottati precedentemente con CLSI, con conseguente riduzione della percentuale di sensibilità (ad esempio amikacina, piperacillina/tazobactam e

aztreonam per *Pseudomonas aeruginosa*, ciprofloxacina per *Proteus mirabilis*, rifampicina per stafilococchi).

Come già introdotto nell'anno 2011, l'interpretazione della sensibilità degli enterobatteri ai beta-lattamici, si basa unicamente sul valore di MIC in relazione al *breakpoint*, senza correzioni legate al riscontro della presenza di specifici meccanismi di resistenza (ESBL, carbapenemasi). Il dato di sensibilità viene integrato con un commento in cui si segnala la possibile scarsa efficacia *in vivo* della molecola e si raccomanda di consultare un esperto in terapia antibiotica.

Tutti i documenti sono disponibili gratuitamente sul **sito web di EUCAST** (<http://www.eucast.org/>); in particolare si possono consultare

- Tabelle dei *breakpoint* clinici per i diversi microorganismi ed antibiotici/antifungini e relativi istogrammi di distribuzione delle MIC
- Distribuzione delle MIC dei vari microorganismi WT per i diversi antibiotici e *cut-off* epidemiologici.
- Razionale dei *breakpoint* clinici per le varie molecole

Per ulteriori chiarimenti contattare il Laboratorio di Microbiologia **int. 2301**