

Corso Precongressuale D

8
marzo

SALA DELL'ARCO
14:00 - 18:00

ANTIBIOGRAMMA 2024: "QUO VADIS?"
a cura del
Comitato di Studio per gli Antimicrobici (COSA)
Gruppo di Lavoro per l'aggiornamento dei criteri di standardizzazione
dell'antibiogramma (GLACSA)

Moderatori: Simone Ambretti, Nicoletta Corbo

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Simone Ambretti

U.O. Microbiologia

IRCCS Policlinico di S.Orsola, AOU
Bologna

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



March 2017 Volume 55 Issue 3

Journal of Clinical Microbiology

Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship

Kevin Messacar,^{a,b} Sarah K. Parker,^b James K. Todd,^b Samuel R. Dominguez^b

Section of Hospital Medicine^a and Section of Infectious Diseases,^b Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado-University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

ABSTRACT New rapid molecular diagnostic technologies for infectious diseases enable expedited accurate microbiological diagnoses. However, diagnostic stewardship and antimicrobial stewardship are necessary to ensure that these technologies conserve, rather than consume, additional health care resources and optimally affect patient care. Diagnostic stewardship is needed to implement appropriate tests for the clinical setting and to direct testing toward appropriate patients. Antimicrobial stewardship is needed to ensure prompt appropriate clinical action to translate faster diagnostic test results in the laboratory into improved outcomes at the bedside. This minireview outlines the roles of diagnostic stewardship and antimicrobial stewardship in the implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics.

KEYWORDS rapid diagnostics, diagnostic stewardship, antimicrobial stewardship, implementation, utilization, appropriate use criteria

Ruolo della MICROBIOLOGIA: DIAGNOSTIC E ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

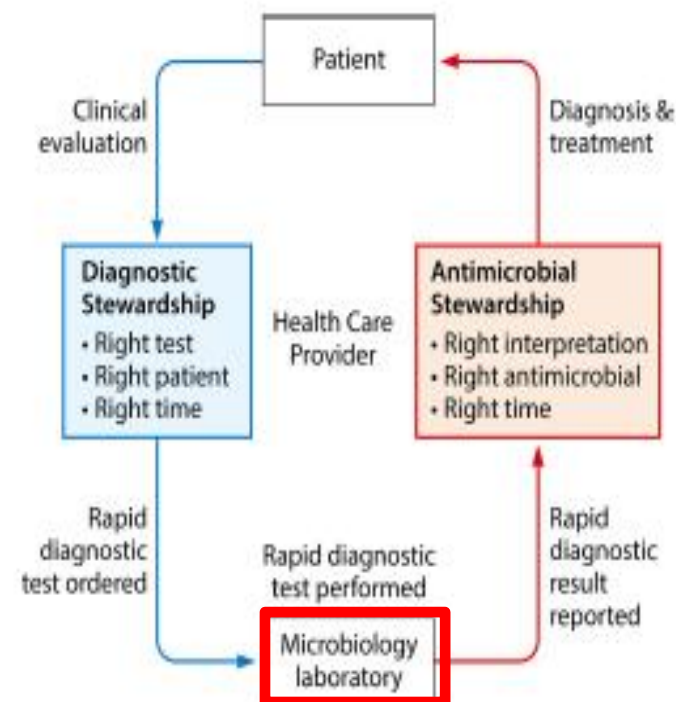
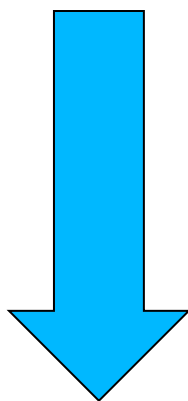


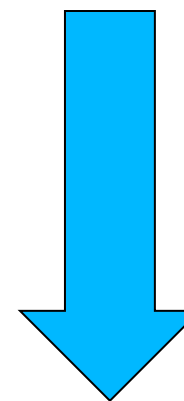
FIG 1 Roles of diagnostic and antimicrobial stewardship in the implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics in the clinical setting.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

***IL REFERTO DELL'ESAME MICROBIOLOGICO RAPPRESENTA
UNO STRUMENTO DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP***



**Indirizzo della scelta di terapia
antimicrobica più appropriata**



Antimicrobial Stewardship Mission

**Contenere l'esposizione agli antimicrobici e il risultante danno ecologico
senza compromettere l'outcome clinico**

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

***IL REFERTO DELL'ESAME MICROBIOLOGICO RAPPRESENTA
UNO STRUMENTO DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP***

***LA MODALITA' DI REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA COINVOLGE I SEGUENTI
MOLTEPLICI ASPETTI:***

➤ ***COME REFERTARE?***

➤ ***COSA REFERTARE?***

➤ ***(QUANDO REFERTARE?)***

➤ ***(A CHI REFERTARE?)***

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Evoluzione della complessità di interpretazione dei saggi di sensibilità in vitro

Fino al 1988:

- **NCCLS:** per tutte le specie batteriche, unica tabella di breakpoint per tutti gli antibiotici

Dal 1988 al 1998:

- alla tabella generale, vengono affiancate tabelle di breakpoint specific organismi (emofilo, Pneumococco, Gonococco)



Dal 1998:

- scompare la tabella generale, sostituita da una serie crescente nel tempo di tabelle e sotto-tabelle specifiche
(enterobatteri, *Pseudomonas*, enterococchi, stafilococchi)



REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



Prot.U085-2010 del 17 maggio 2010



SCELTA DEL SISTEMA DI *BREAKPOINT* PER L'INTERPRETAZIONE DEI SAGGI DI SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI

Il Comitato di studio per gli antimicrobici (CoSA) di AMCLI raccomanda l'adozione del sistema di *breakpoint* EUCAST per l'interpretazione dei saggi di sensibilità agli antibiotici.

Tale raccomandazione è basata sulle seguenti considerazioni:

- a) EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) è attualmente l'unico sistema di *breakpoint* ufficialmente riconosciuto dalla European Medicines Agency (EMA); come noto, questa Agenzia è responsabile per l'autorizzazione alla immissione di farmaci in tutti i Paesi dell'Unione Europea;
- b) le procedure per la definizione dei *breakpoint* seguite da EUCAST sono trasparenti e appaiono più chiaramente motivate rispetto a quelle seguite da altri sistemi;
- c) tutta la documentazione è disponibile gratuitamente online;
- d) EUCAST è un sistema europeo già in uso in alcuni paesi dell'Unione Europea e che sarà progressivamente adottato a livello di tutti i paesi membri dell'Unione Europea; l'uso di questo sistema permetterà di omogeneizzare i dati di sorveglianza raccolti a livello europeo.

Il sistema di EUCAST include valori di *breakpoint* per tutti i principali antibiotici, sia come valori di concentrazione minima inibente (MIC) sia come dimensione di aloni di inibizione.

I documenti che descrivono le procedure per i saggi di sensibilità e i relativi *breakpoint* sono scaricabili gratuitamente dal sito web di EUCAST (www.eucast.org).

Tali documenti vengono aggiornati periodicamente. Si raccomanda pertanto di controllare che la versione in uso corrisponda a quella più aggiornata.

Il Comitato raccomanda di **procedere rapidamente all'adozione del nuovo sistema di *breakpoint* EUCAST** per l'interpretazione dei saggi di sensibilità agli antibiotici nei laboratori di Microbiologia Clinica italiani.

Il Comitato riterrrebbe ottimale poter individuare una data comune per l'adozione del nuovo sistema su tutto il territorio nazionale, in modo da poter valutare e confrontare correttamente le eventuali modificazioni dell'epidemiologia delle resistenze batteriche ed evitare possibili discrepanze nei risultati ottenuti in relazione al Laboratorio di esecuzione. Il Comitato è tuttavia consapevole che il passaggio al nuovo sistema potrebbe richiedere tempi diversificati nei vari laboratori, in seguito alle necessità di adeguamento delle apparecchiature automatiche per l'esecuzione dell'antibiogramma eventualmente in uso ed alle attività di informazione e formazione del personale che si renderanno necessarie.

A questo riguardo si raccomanda:

- a) di procedere quanto prima all'implementazione del sistema di *breakpoint* EUCAST nelle apparecchiature automatiche per l'esecuzione dell'antibiogramma (anche se *card*/pannelli ottimizzati per EUCAST non fossero ancora disponibili);
- b) di condividere le informazioni relative al cambiamento del sistema di interpretazione con tutte le parti interessate (colleghi delle discipline cliniche, direzione sanitaria, CIO, farmacia ospedaliera);
- c) di adottare il nuovo sistema al più tardi entro gennaio 2011.

Comitato di Studio AMCLI per gli Antimicrobici (CoSA)

Giovanni Gesu, Francesco Luzzaro, Laura Pagani, Gian Maria Rossolini, Mario Sarti, Stefania Stefani, Pietro Emanuele Varaldo

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 14.0, valid from 2024-01-01

This document should be cited as "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>."

Content	Page	Additional information
Changes	1	
Notes		
Guidance on reading EUCAST Breakpoint Tables		
Dosages used to define breakpoints		
Information on technical uncertainty		
<i>Enterobacterales</i>		
<i>Pseudomonas</i> spp.		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Staphylococcus</i> spp.		
<i>Enterococcus</i> spp.		
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Viridans group streptococci		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Anaerobic bacteria		
<i>Helicobacter pylori</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Pasteurella</i> spp.		
<i>Campylobacter jejuni</i> and <i>C. coli</i>		
<i>Corynebacterium</i> spp. other than <i>C. diphtheriae</i> and <i>C. ulcerans</i>		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> and <i>C. ulcerans</i>		
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>A. urinae</i>		
<i>Kingella kingae</i>		
<i>Aeromonas</i> spp.		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>		
<i>Vibrio</i> spp.		
<i>Bacillus</i> spp. (except <i>Bacillus anthracis</i>)	101	

EUCAST 2024

- 26 diverse tabelle di breakpoint per diverse famiglie/specie di batteri
- 1 tabella breakpoint Pk/Pd non specie-correlati
- 1 tabella dosaggi
- 1 documento regole esperte
- 1 documento meccanismi di resistenza

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Evoluzione della complessità di interpretazione dei saggi di sensibilità in vitro

= AUMENTO COMPLESSITA' DEL REFERTO

REFERTO CON SIR

Microorganismo isolato 1		<i>Staphylococcus aureus</i>
Antibiotici		S/I/R
Clindamicina		S
Eritromicina		S
Levofloxacin		I
Oxacillina		S
Tetraciclina		S
Sulfa/Trimeth		S



REFERTO CON SIR+MIC

Microorganismo isolato 1		<i>Staphylococcus aureus</i>
Antibiotici	MIC	S/I/R
Clindamicina	≤ 0.12	S
Eritromicina	≤ 0.5	S
Levofloxacin	≤ 0.5	I
Oxacillina	≤ 0.25	S
Tetraciclina	≤ 1	S
Sulfa/Trimeth	$\leq 1/19$	S

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

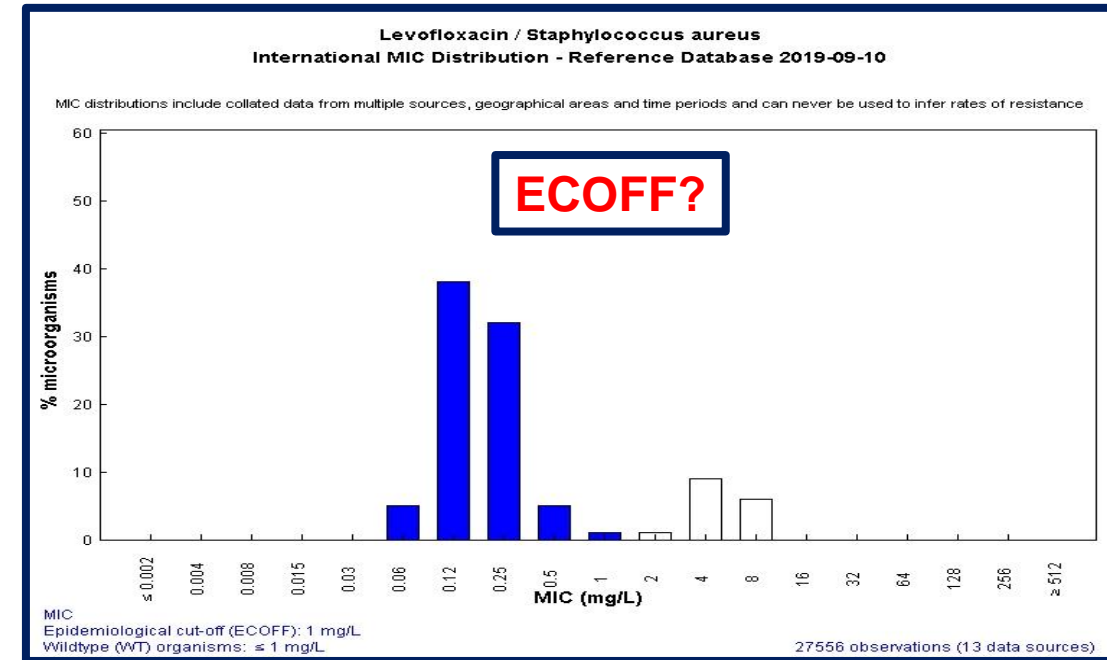
MIC + SIR + BREAKPOINT + NOTE INTERPRETATIVE

Microorganismo isolato 1 <i>Staphylococcus aureus</i>					
Antibiotici	MIC	S/I/R	MIC Breakpoint		Note
			S ≤	R >	
Clindamicina	≤0.12	S	0.25	0.5	
Eritromicina	≤0.5	S	1	2	
Levofloxacin	≤0.5	I	0.001	1	
Oxacillina	≤0.25	S	2	2	I ceppi sensibili all'oxacillina vanno considerati sensibili anche alle associazioni penicilline-inibitori delle beta-lattamasi, alle cefalosporine ad attività anti-stafilococcica e ai carbapenemi.
Tetraciclina	≤1	S	1	2	
Sulfa/Trimeth	≤1/19	S	2	4	

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

MIC + SIR + BREAKPOINT

Microorganismo isolato 1 <i>Staphylococcus aureus</i>				
Antibiotici	MIC	SIR	MIC Breakpoint	
			S ≤	R >
Clindamicina	≤0.12	S	0.25	0.5
Eritromicina	≤0.5	S	1	2
Levofloxacina	≤0.5	I	0.001	1
Oxacillina	≤0.25	S	2	2
Tetraciclina	≤1	S	1	2
Sulfa/Trimeth	≤1/19	S	2	4



DOSAGGI?

Dosages used to define breakpoints				
EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 14.0, valid from 2024-01-01				
Fluoroquinolones	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Ciprofloxacin	0.5 g x 2 oral or 0.4 g x 2 iv	0.75 g x 2 oral or 0.4 g x 3 iv		Meningitis: 0.4 g x 3 iv
Delafloxacin	0.45 g x 2 oral or 0.3 g x 2 iv	None		
Levofloxacin	0.5 g x 1 oral or 0.5 g x 1 iv	0.5 g x 2 oral or 0.5 g x 2 iv		
Moxifloxacin	0.4 g x 1 oral or 0.4 g x 1 iv	None		Meningitis: 0.4 g x 1 iv
Norfloxacin	None	None	0.4 g x 2 oral	
Ofloxacin	0.2 g x 2 oral or 0.2 g x 2 iv	0.4 g x 2 oral or 0.4 g x 2 iv		
Aminoglycosides	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Amikacin	25-30 mg/kg x 1 iv	None		
Gentamicin	6-7 mg/kg x 1 iv	None		
Netilmicin	6-7 mg/kg x 1 iv	None		
Tobramycin	6-7 mg/kg x 1 iv	None		
Glycopeptides and lipoglycopeptides	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Dalbavancin	1 g x 1 iv over 30 minutes on day 1 If needed, 0.5 g x 1 iv over 30 minutes on day 8	None		
Oritavancin	1.2 g x 1 (single dose) iv over 3 hours	None		
Teicoplanin	0.4 g x 1 iv	Dosages vary by indication		
Telavancin	10 mg/kg x 1 iv over 1 hour	None		
Vancomycin	0.5 g x 4 iv or 1 g x 2 iv or 2 g x 1 by continuous infusion	None		Based on body weight. Therapeutic drug monitoring should guide dosing.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Dosages used to define breakpoints

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 14.0, valid from 2024-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages. Alternative dosing regimens may result in equivalent exposure. The table should not be used as a guidance for dosing in clinical practice as dosages can vary widely by indication. It does not replace specific national, regional or local dosing guidelines. However, if national practices significantly differ from those listed below, EUCAST breakpoints may not be valid. Situations where less antibiotic is given as standard or high dose should be discussed locally or regionally.

Uncomplicated UTI: acute, sporadic or recurrent lower urinary tract infections (uncomplicated cystitis) in patients with no known relevant anatomical or functional abnormalities within the urinary tract or comorbidities.

Penicillins	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Benzylpenicillin	0.6 g (1 MU) x 4 iv	1.2 g (2 MU) x 4-6 iv		Meningitis caused by <i>S. pneumoniae</i> : For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤0.06 mg/L are susceptible. Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> : breakpoints are related to dosage: For a dose of 1.2 g (2 MU) x 4 iv, isolates with MIC ≤ 0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 (4 MU) g x 4 iv or 1.2 g (2 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤2 mg/L are susceptible.
Ampicillin	2 g x 3 iv	2 g x 4 iv		Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam iv	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 3 iv	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 4 iv		
Ampicillin-sulbactam oral	None	None	0.75 g x 2 oral	
Amoxicillin iv	1 g x 3-4 iv	2 g x 6 iv		Meningitis: 2 g x 6 iv
Amoxicillin oral	0.5 g x 3 oral	0.75-1 g x 3 oral	0.5 g x 3 oral	
Amoxicillin-clavulanic acid iv	(1 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3-4 iv	(2 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3 iv		
Amoxicillin-clavulanic acid oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	(0.875 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	Amoxicillin-clavulanic acid has separate breakpoints for systemic infections and uncomplicated UTI. When amoxicillin-clavulanic acid is reported for uncomplicated UTI, the report must make clear that the susceptibility category is only valid for uncomplicated UTI.

SIGNIFICATO TABELLA DOSAGGI EUCAST

✓ Non deve essere
utilizzata come guida
per il dosaggio nella
pratica clinica

✓ Non intende sostituire
le specifiche linee guida

✓ Se il dosaggio si
discosta in modo
significativo da quelli
presenti in tabella il
breakpoint EUCAST
potrebbe non essere
valido



REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

LINEE DI INDIRIZZO PER LA STANDARDIZZAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA, PROPOSTE DAL COMITATO DI STUDIO PER GLI ANTIMICROBICI (COSA) E GRUPPO DI LAVORO PER L'AGGIORNAMENTO DEI CRITERI DI STANDARDIZZAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA (GLACSA) DELL'ASSOCIAZIONE MICROBIOLOGI CLINICI ITALIANI (AMCLI) – AGG.TO 2022

Si ringraziano tutti i componenti del CoSA e del GLACSA che hanno collaborato alla preparazione dei documenti allegati, in particolare *Francesco Luzzaro, Gioconda Brigante, Nicoletta Corbo, Tommaso Giani, Roberta Migliavacca, Mario Sarti, Claudio Scarparo, Teresa Spanu*(CoSA) e *Mario Sarti, Simone Ambretti, Fabio Arena, Giulia De Angelis, Floriana Campanile, Floriana Gona, Luigi Principe, Claudia Venturelli, Chiara Vismara* (GLACSA).

I documenti esprimono alcune linee di indirizzo, tradotte e mutate dai più recenti documenti EUCAST, per la standardizzazione dell'antibiogramma

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Guidance on reading EUCAST Breakpoint Tables

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 14.0, valid from 2024-01-01

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1)

Medium:

Inoculum:

Incubation:

Reading:

Quality control:

EUCAST methodology and quality
control for MIC determination

Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)

Medium:

Inoculum:

Incubation:

Reading:

Quality control:

EUCAST methodology and
quality control for disk diffusion

An arbitrary "off scale"
breakpoint which
categorises wild-type
organisms as
"Susceptible, increased
exposure (I)".

Breakpoints with a
species name apply
only to that particular
species (in this
example *S. aureus*)

The I category is not listed but is interpreted as the values between the S and the R breakpoints. If the S and R breakpoints are the same value there is no I category.

Agent A: No I category

Agent B: I category: 4 mg/L, 23-25 mm

Agent H: I category: 1-2 mg/L, 24-29 mm

Area of Technical Uncertainty
See specific information on how to
handle technical uncertainty in
antimicrobial susceptibility testing.

Antimicrobial agent	MIC breakpoint (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Antimicrobial agent A	1 ¹	1 ¹		X	20 ^A	20 ^A		Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
Antimicrobial agent B	2 ²	4		Y	26	23		1. Notes that are general comments and/or relating to MIC breakpoints.
Antimicrobial agent C	0.001	8		X	50	18		2. New comment Removed comment
Antimicrobial agent D, <i>S. aureus</i>	1E	1E			1E	1E		A. Comment on disk diffusion
Antimicrobial agent E	-	-			-	-		
Antimicrobial agent F	IP	IP			IP	IP		
Antimicrobial agent G (screen only)	NA	NA		Y	25	25		
Antimicrobial agent H	0.5	2		Z	30	24		
Antimicrobial agent I	(8) ¹	(8) ¹		30	(18) ^A	(18) ^A		

A screening test that uses
one agent to predict
resistance or susceptibility
to one or more antimicrobial
agents in the same class

Not Applicable

In Preparation

Changes from previous
version highlighted in yellow

The agent is unsuitable
for treatment.
Susceptibility testing is
not recommended

Zone diameter breakpoints
in blue are linked to zone
diameter distributions

MIC breakpoints in blue
are linked to MIC
distributions

Antimicrobial agents in blue
are linked to EUCAST
rationale documents

Breakpoints in brackets are used to
distinguish between organisms with and
without acquired resistance mechanisms
(see Notes)

Insufficient evidence that the
organism or group is a good
target for therapy with the agent

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

CATEGORIE INTERPRETATIVE E ALTRE DEFINIZIONI

**S – I – R
(+ ATU)**

6. EUCAST breakpoints are used to categorise results into three susceptibility categories:

S - Susceptible, standard dosing regimen: A microorganism is categorised as *Susceptible, standard dosing regimen*, when there is a high likelihood of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent.

I - Susceptible, increased exposure: A microorganism is categorised as *Susceptible, increased exposure* * when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the dosing regimen or by its concentration at the site of infection.

R - Resistant: A microorganism is categorised as *Resistant* when there is a high likelihood of therapeutic failure even when there is increased exposure.

*Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

”-” – IE

7. Dash in breakpoint tables indicates that the agent is unsuitable for treatment of infections caused by the organism or group of organisms and that testing and clinical use should be avoided. If included, report resistant without prior testing.

8. "IE" indicates that there is insufficient evidence that the organism or group is a good target for therapy with the agent. An MIC with a comment but without an accompanying S, I or R categorisation may be reported.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



Linea di indirizzo su: come refertare la categoria interpretativa "I" (Sensibile ad elevata esposizione)

Razionale

Fino all'anno 2019, la categoria interpretativa "I (Intermedio)" racchiudeva concettualmente quattro diversi significati:

- effetto terapeutico incerto;
- possibile efficacia del farmaco se quest'ultimo era in grado di raggiungere elevate concentrazioni nel sito di infezione;
- possibilità di utilizzo del farmaco se somministrabile a dosaggio elevato;
- zona cuscinetto per prevenire errori tecnici laboratoristici.

La categoria "I" rappresentava dunque per il clinico una situazione di incertezza dell'esito o la necessità di massimizzare l'esposizione all'antibiotico; ma poteva non essere chiaro quale significato fosse più appropriato nei singoli contesti.

Di fatto, nella pratica clinica, gli esiti dei test di sensibilità interpretati con "I" venivano considerati come indicativi di un basso livello di resistenza e quindi "scartati". Peraltro, anche nei report epidemiologici, frequentemente, le categorie "I" e "R" venivano accomunate.

Il comitato EUCAST, dopo ampia consultazione, ha deciso, a partire dal 2019, di modificare le definizioni delle categorie interpretative, sottolineando l'importanza di considerare soprattutto il livello di esposizione del microrganismo all'antibiotico e ha appositamente introdotto importanti cambiamenti per alcuni breakpoint.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Nuove definizioni delle categorie S I R

Le categorie di interpretazione sono state così ridefinite:

S - Sensibile, regime di dosaggio standard: Un microorganismo è categorizzato come "Sensibile, regime di dosaggio standard", quando esiste una elevata probabilità di successo terapeutico utilizzando un regime di dosaggio standard del farmaco.

I - Sensibile, aumentata esposizione*: Un microorganismo è categorizzato come "Sensibile, aumentata esposizione*" quando esiste una elevata probabilità di successo terapeutico dal momento che l'esposizione al farmaco viene aumentata mediante adeguamento del dosaggio o grazie alla sua concentrazione nel sito di infezione.

R - Resistente: Un microorganismo è categorizzato come "Resistente" quando esiste una elevata probabilità di fallimento terapeutico anche in caso di aumentata esposizione* al farmaco.

** l'esposizione nel sito di infezione dipende dalla posologia, dalla via di somministrazione, dall'intervallo di somministrazione, dal tempo di infusione, nonché dalla distribuzione, dal metabolismo e dall'escrezione dell'agente antimicrobico.*

Le tabelle dei breakpoint EUCAST sono state coerentemente ampliate ed attualmente includono una sessione denominata "Dosages" che mostra quali sono i "dosaggio standard" e "dosaggio elevato" di ogni singola molecola.

Con le nuove definizioni l'unica differenza tra "S" e "I" è la quantità di farmaco necessaria nel sito di infezione per ottenere un'adeguata risposta clinica, un organismo può ancora essere refertato come "Sensibile (S)" e "Resistente (R)" ma il termine "Intermedio (I)" deve invece essere sostituito dall'espressione "Sensibile, aumentata esposizione (I)".



EUCAST suggerisce che una delle seguenti diciture sia inclusa nei referti di laboratorio:

- *Un microorganismo è classificato come Sensibile, aumentata esposizione quando c'è un'alta probabilità di successo terapeutico purché l'esposizione all'agente possa essere aumentata nel sito di infezione regolando il regime posologico, la modalità di somministrazione o qualora la concentrazione sia naturalmente elevata nel sito di infezione.*

- *Un isolato può essere classificato come Sensibile, aumentata esposizione all'agente a condizione che si possa ottenere una maggiore esposizione del microorganismo al farmaco (dose, frequenza, modalità di somministrazione).*

L'associazione nei report epidemiologici delle categorie "I" e "R" dal 2019 non è più ritenuta adeguata e, pur essendo preferibile presentare "S", "I" e "R" separatamente, una eventuale associazione dovrà riguardare le categorie "S" ed "I".

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Combinazioni organismo/antibiotico per le quali non è più prevista la categoria "S"

In coerenza con la decisione di sottolineare la necessità, in alcune situazioni, di utilizzare l'antibiotico solo a condizione che si possa assicurarne una elevata concentrazione nella sede dell'infezione, per alcuni organismi che risultano intrinsecamente refrattari all'attività di determinati antibiotici è stato previsto un breakpoint "fittizio" ($MIC \leq 0.001 \mu g/ml$ – alone di inibizione $\geq 50 mm$) in modo da non rendere mai applicabile, per quella combinazione microorganismo/antibiotico la categoria "S" (Tab 1).

Microrganismo	Antibiotico
<i>Pseudomonas spp.</i>	Piperacillina, Piperacillina-tazobactam
<i>Pseudomonas spp.</i>	Cefepime
<i>Pseudomonas spp.</i>	Ceftazidime
<i>Pseudomonas spp.</i>	Aztreonam
<i>Pseudomonas spp.</i>	Imipenem
<i>Pseudomonas spp.</i>	Ciprofloxacina
<i>Pseudomonas spp.</i>	Levofloxacina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimossazolo
<i>Acinetobacter spp.</i>	Ciprofloxacina
Stafilococchi	Ciprofloxacina, Levofloxacina
Pneumococco	Levofloxacina
Streptococchi di gruppo A, B, C, G	Levofloxacina

Il microorganismo per il quale questa modalità interpretativa riveste la maggiore rilevanza è rappresentato da *Pseudomonas aeruginosa*

Gli isolati "wild type" infatti devono essere refertati come "I" nei confronti di buona parte dei farmaci utilizzabili, con la sola eccezione di: meropenem, colistina, aminoglicosidi, ceftazidime-avibactam, ceftolozano-tazobactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam e cefiderocol

Per contenere il rischio di un abuso di meropenem o di altri farmaci di ultima generazione, il CoSA e il GLACSA ritengono possibile

sostituire in via transitoria, nel referto, il simbolo "I" con quelli "S*" o "SE*" o altra analoga simbologia

e l'inserimento di una *nota/legenda esaurientemente esplicativa.

Resta inteso che tale possibilità richiede una adeguata formazione a livello locale. La formazione estesa e capillare dei clinici in relazione ai nuovi criteri interpretativi rappresenta la modalità ottimale per favorire un utilizzo appropriato dei risultati dei test di sensibilità.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Selective susceptibility testing and reporting

EUCAST still receives comments from colleagues in clinical microbiology that when organisms are reported “I” (Susceptible, increased exposure”), clinical colleagues will favor agents for which the organism has been reported “S” (Susceptible, standard dose), thinking that an S is better than an I.

One example most often brought forward is *Pseudomonas aeruginosa* where piperacillin-tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacin, levofloxacin, imipenem (to mention some of the most common) will be reported “Susceptible, increased exposure”, when the organism has no resistance mechanisms. There is a risk clinical colleagues favor meropenem, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam or cefiderocol because these are reported “Susceptible, standard dose” and that these agents are therefore unnecessarily over-used.

The remedies are:

- To explain to clinical colleagues that an “I” is as good as an “S” provided care is taken to choose the correct dose, a favorable dosing interval and an optimal mode of administration.
- To exercise diagnostic stewardship* and, as a part of this, reporting stewardship: testing is one thing and reporting another. Not all tested agents need to be reported up front. When the report lists several standard agent alternatives such as piperacillin-tazobactam, ceftazidime and ciprofloxacin, do not report meropenem without or with vaborbactam, imipenem-relebactam, ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, cefiderocol and the likes – keep them in reserve and make them available on request only.
- On the other hand, if colleagues have not fully understood the difficulties posed by serious *Pseudomonas* infections, and underdose standard agents such as piperacillin-tazobactam, ceftazidime or ciprofloxacin then it is better to use meropenem, ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam etc where the standard dose takes into account the treatment of serious *Pseudomonas* infections.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



ELSEVIER



Clinical Microbiology and Infection

Volume 28, Issue 4, April 2022, Pages 558-563



Original article

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Aline Munting¹, Jean Regina¹, José Damas¹, Loïc Lhopitallier¹, Antonios Kritikos², Benoît Guery¹,
Laurence Senn³, Benjamin Viala³  

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Objectives: We aimed to **evaluate the impact of the 10th version of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints table**, where most antipseudomonal drugs but meropenem are now categorised as "Susceptible, increased exposure" and labelled I, on meropenem prescription for *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Methods: In this retrospective single-centre observational study, we analysed antimicrobial therapies prescribed after susceptibility testing in all consecutive adult patients treated for *P. aeruginosa* infections between 01.08.2019 and 30.07.2020 in Lausanne University Hospital, Switzerland. We collected epidemiological, microbiological, clinical data, antimicrobial therapy, and infectious diseases specialists (IDs) consultations' data. The primary outcome was the prescription of meropenem to treat *P. aeruginosa* infections after release of susceptibility testing results. Secondary outcomes were: the use of increased dosage for non-meropenem anti-pseudomonal drugs, and IDs' consultations rates after susceptibility testing was made available.

Results: Among the 264 patients included, 40 **(15.2%) received meropenem, 3.4% (5/148) before EUCAST update versus 30.2% (35/116) after ($p < 0.001$)**. Supervision and counselling from IDs and the use of increased dosages of non-carbapenem antibiotics also increased respectively (40.5% (60/148) vs 62.9% (73/116), $P < 0.001$); (55.5% (76/148) vs 88.9% (72/116), $P < 0.001$). Factors associated with these increments could not be adequately modelled.

Conclusions: **The change to 2020 EUCAST criteria might be associated with increased odds of meropenem prescription for the treatment of *P. aeruginosa* infections stressing the need of prescribers' education and the importance of antibiotic stewardship interventions.**



REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Combinazioni organismo/antibiotico per le quali non è più prevista la categoria "S"

In coerenza con la decisione di sottolineare la necessità, in alcune situazioni, di utilizzare l'antibiotico solo a condizione che si possa assicurarne una elevata concentrazione nella sede dell'infezione, per alcuni organismi che risultano intrinsecamente refrattari all'attività di determinati antibiotici è stato previsto un breakpoint "fittizio" ($MIC \leq 0.001 \mu g/ml$ – alone di inibizione $\geq 50 mm$) in modo da non rendere mai applicabile, per quella combinazione microorganismo/antibiotico la categoria "S" (Tab 1).

Microrganismo	Antibiotico
<i>Pseudomonas spp.</i>	Piperacillina, Piperacillina-tazobactam
<i>Pseudomonas spp.</i>	Cefepime
<i>Pseudomonas spp.</i>	Ceftazidime
<i>Pseudomonas spp.</i>	Aztreonam
<i>Pseudomonas spp.</i>	Imipenem
<i>Pseudomonas spp.</i>	Ciprofloxacina
<i>Pseudomonas spp.</i>	Levofloxacina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimossazolo
<i>Acinetobacter spp.</i>	Ciprofloxacina
Stafilococchi	Ciprofloxacina, Levofloxacina
Pneumococco	Levofloxacina
Streptococchi di gruppo A, B, C, G	Levofloxacina

Il microorganismo per il quale questa modalità interpretativa riveste la maggiore rilevanza è rappresentato da *Pseudomonas aeruginosa*

Gli isolati "wild type" infatti devono essere refertati come "I" nei confronti di buona parte dei farmaci utilizzabili, con la sola eccezione di: meropenem, colistina, aminoglicosidi, ceftazidime-avibactam, ceftolozano-tazobactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam e cefiderocol

Per contenere il rischio di un abuso di meropenem o di altri farmaci di ultima generazione, il CoSA e il GLACSA ritengono possibile

sostituire in via transitoria, nel referto, il simbolo "I" con quelli "S*" o "SE*" o altra analoga simbologia

e l'inserimento di una *nota/legenda esaurientemente esplicativa.

Resta inteso che tale possibilità richiede una adeguata formazione a livello locale. La formazione estesa e capillare dei clinici in relazione ai nuovi criteri interpretativi rappresenta la modalità ottimale per favorire un utilizzo appropriato dei risultati dei test di sensibilità.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



Linea di indirizzo su: come refertare l'ATU (Area di Incertezza Tecnica)

L'area di incertezza tecnica (ATU) è un termine coniato da EUCAST per richiamare l'attenzione dei laboratori riguardo all'incerta interpretazione di alcuni risultati dei test di sensibilità agli antibiotici. Questo può accadere sia con i metodi che forniscono la MIC sia con la diffusione da disco.

Le ATU corrispondono a valori di MIC e/o range di diametri di inibizione. Esistono due diversi ambiti per i quali EUCAST ha proposto delle ATU:

1) Tabelle dei Breakpoint Clinici

L'ATU

- non è una categoria interpretativa
- non è correlata ad incertezze nelle procedure di saggio, si presume infatti che il test (MIC o alone di inibizione) sia correttamente eseguito e che il valore ottenuto sia corretto
- permette di controllare variazioni nel **metodo** (es. piperacillina-tazobactam in *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa*), variazioni nella **interpretazione** (es. breakpoint che dividono i wild-type (*Pseudomonas aeruginosa*) o **breakpoint che dividono** la popolazione resistente (es. ciprofloxacina in *Escherichia coli*)
- è un "warning" per lo staff del laboratorio per invitarlo a porre attenzione ad alcuni risultati ottenuti e alla loro categorizzazione, non vi è però alcuna azione obbligatoria da intraprendere ma qualora si decida di intervenire esistono una serie di modalità possibili:

1. **Ripetere il test** solo in caso si sospetti un errore tecnico.
2. **Eseguire un test alternativo** (eseguire una MIC oppure se utile caratterizzare il meccanismo di resistenza con un metodo fenotipico o genotipico)
3. **Riportare i risultati come "incerti"** (lasciando l'interpretazione vuota e aggiungendo un commento al referto).
4. **Interpretare i risultati come "R"** (se ci sono diverse buone alternative nell'antibiogramma questa potrebbe essere l'opzione più semplice e sicura).
5. **Discutere i risultati con il clinico.**

In linea di massima è opportuno intervenire per risolvere il "warning" quando:

- è facile da risolvere
- viene richiesto di farlo
- vi siano poche alternative per la terapia antibiotica
- si tratti di una infezione grave

Qualora si decida di mettere in atto una delle sopraelencate azioni la scelta potrebbe ricadere, nel caso di una ATU riferita al diametro dell'alone di inibizione, nell'esecuzione di test in grado di fornire una MIC precisa; nel caso invece di una ATU riferita alla MIC, in una delle seguenti azioni proposte:

<i>Enterobacterales</i>	MIC (mg/L)	azione da intraprendere
Piperacillin-tazobactam	16	Se nell'antibiogramma ci sono diverse alternative riportare il risultato come "R" (valutare anche in base al materiale e alla MIC di amoxicillina/acido clavulanico)
Ciprofloxacin	0.5	Riportare il risultato come "R"



Staphylococcus spp.

Ceftaroline, <i>S. aureus</i>	1	Confermare con altro metodo
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2	Confermare con altro metodo

H. influenzae

Cefuroxime iv	2	Eseguire un test alternativo (es. betalattamasi)
---------------	---	--

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



Linea di indirizzo su: come interpretare i test di sensibilità su microrganismi per i quali non vi sono specifici breakpoint EUCAST

Razionale

Per alcune specie microbiche di riscontro poco frequente EUCAST non ha previsto specifici breakpoint oppure possono essere in corso di definizione. Nei confronti di questi microrganismi non è possibile effettuare valutazioni della sensibilità basate su test fenotipici a meno che non ci si basi su risultati di MIC.

Microrganismi aerobi

Quando non vi sono i breakpoint specifici ma solo breakpoint pk/pd
Una MIC che risulti \leq al breakpoint pk/pd per la sensibilità suggerisce che l'antibiotico, con cautela, può essere utilizzato. Includere sia una nota che chiarisca il fatto che sono stati utilizzati breakpoint pk/pd (non specifici per quel microrganismo), sia il valore della MIC e possibilmente la dose del farmaco su cui si basa il breakpoint.
Una MIC che risulti $>$ al breakpoint pk/pd per la resistenza sconsiglia l'utilizzo dell'antibiotico.

Quando non vi sono breakpoint pk/pd ma è disponibile, per quella combinazione microrganismo/antibiotico la distribuzione delle MIC per gli isolati "wild type"
In questi casi è possibile verificare, utilizzando il database online EUCAST (<https://mic.eucast.org/search/>), se la MIC ottenuta rientra o meno nella distribuzione delle MIC degli isolati "wild type" ed eventualmente effettuare un confronto con l'interpretazione proposta per gli isolati "wild type" di altre specie.
Esempio: *Bordetella bronchiseptica* con MIC 0,5 mg/L per tetraciclina, molecola per la quale non sono fissati breakpoint pk/pd:

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables?

2024-02-29

In breakpoint tables, there are some species/species groups and antimicrobial agents lacking numerical breakpoints to allow categorical interpretation to S, I or R or a dash to allow the reporting of "resistant" without testing.

The most probable sequence of events in the laboratory is as follows (see also the flowchart):

1. A microorganism is found in a clinical sample and identified to species level. A decision of clinical relevance is taken, based on the pathogenicity of the species, the location, its relative abundance, and if it occurred in a single or in several samples. Not all cultured microorganisms are relevant. It is tempting to think a species which has only recently been possible to identify is important or relevant. This may not be the case, and when in mixed cultures, significance should always be questioned.
2. Once the clinical relevance has been established and a decision to perform antimicrobial susceptibility testing (AST) is taken, the EUCAST breakpoint table is consulted for relevant agents and testing conditions.
3. When guidance (breakpoints in the form of numerical values or dash) is lacking, a decision on which agents to investigate and which method and media to use is based on the species, growth characteristics, and on reviewing the literature.
4. When possible, consult the EUCAST MIC distribution website to identify the wild type distributions and ECOFFs or TECOFFs of the species and discover if there are any phenotypically detectable acquired resistance mechanisms (see addendum).
 - If non-wild type, include a comment in the report to discourage therapy.
 - If wild type, do not immediately consider the isolate susceptible to the agent, instead follow the guidance below.
 - If impossible to determine whether the isolate belongs to the wild type, follow the guidance below.

When numerical breakpoints are not in the table:

- There is a "dash" instead of numerical values: the microbe can be reported resistant without further testing.
- There is an "IE" instead of numerical values: use this guidance document to further assess the situation.



➤ Il trattino (-) nelle tabelle dei breakpoint indica che **l'agente non è adatto per il trattamento delle infezioni causate dall'organismo o dal gruppo di organismi e che i test e l'uso clinico devono essere evitati**. Se incluso nel referto, **refertare R senza necessità di test**.

➤ "IE" indica che non ci sono prove sufficienti che l'organismo o il gruppo sia un buon bersaglio per la terapia con l'agente. **Eventualmente refertare il valore di MIC con un commento ma senza una categorizzazione S, I o R.**

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

REPORTING SUSCEPTIBILITY WHEN THERE ARE NO BREAKPOINTS

In general, avoid categorical (S, I and R) reporting when there are no breakpoints.

Use **alternative reporting strategies** depending on outcome of testing and analysis.

1. **An MIC could not be determined:** Add the following comment to the report “An MIC could not be determined and **characterising the susceptibility of the microorganism is impossible**”.
1. **An MIC could be determined:**
 - a. The analysis suggests discouraging the use of the agent. Add the following comment (in obvious cases, **consider reporting “R”**): “**Formal categorising of the susceptibility of the organism is not possible. The MIC suggests that the agent should not be used for therapy**”. The MIC-value is added if appropriate
 - b. The analysis suggests cautiously encouraging the use of the agent. Add the following comment to the report: “**Formal categorising of the susceptibility of the organism is not possible. A cautious interpretation suggests that the agent may be considered for therapy**.” The MIC-value is added if appropriate

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST



Flowchart:

The isolate has been identified and it is possible to search relevant literature to determine:

- The clinical significance and importance of the species.
- Which agents are relevant to test according to available clinical data (usually case reports).
- Growth characteristics to choose the most appropriate medium for testing (MH, MHF or FAA).



Determine the MIC by the most appropriate method:

- If an MIC cannot be determined, add information to explain why a recommendation cannot be issued.
- If an MIC can be determined, proceed as below.



Compare the MIC to known MIC distributions on <http://mic.eucast.org> or in the literature:

- If the MIC is above the ECOFF (and thus higher than MICs of the wild type distribution), clinical use of the agent should be discouraged (the isolate harbours resistance mechanisms). Add a comment as proposed or report "resistant".
- If the MIC is below or at the ECOFF* or MIC distributions are not available, proceed as below.

*Isolates belonging to the wild type cannot automatically be considered suitable for therapy.



Compare the MIC to the values in the appropriate table in this document

- If MIC is below or equal to the value in the table, clinical use can be considered. However, do not report susceptible, instead add a comment as proposed.
- If MIC is above the value in the table, add a comment to discourage therapy with the agent

When the agent for use is not in the tables, and the last part of the flowchart cannot be applied, a decision can still be reached if a reliable MIC can be determined. Consult the literature for data to suggest a positive clinical outcome related to the MIC of this or a closely related species. Issue a cautious recommendation for use of the agent in the form of a comment, as proposed above, rather than a susceptibility category.

Table 1. Antimicrobial agents relevant for the treatment of aerobic bacteria with guidance for bacteria lacking breakpoints in standard EUCAST breakpoint tables.

Determine an MIC and compare with numerical values to assess the microbiological activity of the agent against the species. The clinical use of agents for which MIC-values are higher than those listed below should be discouraged, while agents for which the MIC is the same or lower can be considered for therapy. Avoid reporting isolates S, I or R - instead add a comment to discourage or consider therapy. The proposed values are based on (i) a compromise between current EUCAST susceptible (S or I) breakpoints for species already in the tables, (ii) wild type distributions for microorganisms when available and (iii) PK/PD cut-off values.

Agents and notes for aerobic bacteria	MIC-values above which therapy with the agent should be discouraged		Notes
	Gram-positive organisms	Gram-negative organisms	
Benzylicillin	0.25	0.5	If a beta-lactamase is detected, report resistant without further testing.
Ampicillin, Amoxicillin, Ampicillin-sulbactam, Amoxicillin-clavulanic acid (IV only)	0.5	8	The breakpoint of 8 mg/L pertains to intravenous high dose administration. If a beta-lactamase is detected, the value is only valid for amoxicillin-clavulanic acid and ampicillin-sulbactam.
Piperacillin-tazobactam	1	8	Species specific breakpoints for gram-positive organisms are 0.25 – 1 mg/L, and for gram-negative organisms 8 – 16 mg/L.
Cefotaxime	0.5	0.5	Cefotaxime and ceftriaxone – resistance to either excludes the use of both.
Ceftriaxone	0.5	0.5	Cefotaxime and ceftriaxone – resistance to either excludes the use of both.
Ceftazidime	-	4	This is the Enterobacteriales R-breakpoint.
Imipenem	2	2	Species specific breakpoints are often 2 mg/L.
Meropenem	2	2	Species specific breakpoints are 0.25 – 2 mg/L.
Ciprofloxacin	0.25	0.25	Species specific breakpoints are 0.25 – 1 mg/L.
Levofloxacin	0.5	0.5	Species specific breakpoints are 0.25 – 1 mg/L.
Moxifloxacin	0.25	0.25	Species specific breakpoints are 0.25 – 0.5 mg/L.
Clindamycin	0.5	NA	Species specific breakpoints are 0.25 – 0.5 mg/L.
Tetracycline (test tetracycline, report doxycycline, minocycline)	2	2 For Gram-negative organisms other than Enterobacteriales	Tetracycline (as a representative for tetracycline, doxycycline, and minocycline) species specific breakpoints are 0.5 – 2 mg/L.
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1	1	Species specific breakpoints are 0.5 – 2 mg/L.
Tigecycline	0.5	NA	Species specific breakpoints are 0.125 – 0.5 mg/L.
Rifampicin	0.125	NA	Species specific breakpoints are 0.06 – 0.125 mg/L.
Linezolid	2	NA	Species specific breakpoints are 2 – 4 mg/L.
Vancomycin	2	NA	Species specific breakpoints are 2 mg/L.
Dalbavancin	0.125	NA	Species specific breakpoints are 0.125 mg/L.
Daptomycin	1	NA	Species specific breakpoints are 1 mg/L.

Table 2. Antimicrobial agents relevant for the treatment of anaerobic bacteria with guidance for bacteria lacking breakpoints in standard EUCAST breakpoint tables.

Determine an MIC and compare with numerical values to assess the microbiological activity of the agent against the species. The clinical use of agents for which MIC-values are higher than those listed below should be discouraged, while agents for which the MIC is the same or lower can be considered for therapy. Avoid reporting isolates S, I or R - instead add a comment to discourage or consider therapy. The proposed values are based on (i) a compromise between current EUCAST susceptible (S or I) breakpoints for anaerobic species already in the tables, (ii) wild type distributions for microorganisms when available and (iii) PK/PD cut-off values.

Agents and notes for anaerobic bacteria	MIC-values above which therapy with the agent should be discouraged		Notes
	Gram-positive organisms	Gram-negative organisms	
Benzylicillin	0.5	0.5	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.06 – 0.5 mg/L. If a beta-lactamase is detected, report resistant without further testing.
Amoxicillin	0.5	0.5	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.25 – 0.5 mg/L. If a beta-lactamase is detected, report resistant without further testing.
Amoxicillin-clavulanic acid	0.5	0.5	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.25 – 0.5 mg/L.
Ampicillin-sulbactam	0.5	0.5	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.25 – 0.5 mg/L.
Piperacillin-tazobactam	2	2	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.5 – 2 mg/L.
Meropenem	1	1	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.03 – 1 mg/L.
Imipenem	1	1	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.03 – 1 mg/L.
Ertapenem	0.25	0.25	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.06 – 0.5 mg/L.
Clindamycin	0.5	0.5	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.25 mg/L.
Metronidazole	4	4	Breakpoints for anaerobic bacteria in the breakpoint table are 0.5 – 4 mg/L.
Vancomycin (Gram-positive)	2	2	Only relevant for a few gram-positive anaerobic bacteria. A breakpoint of 2 mg/L is common for targeted species.
Rifampicin (Gram-positive)	0.125	0.125	Breakpoints for species already in the EUCAST breakpoint tables are 0.06 – 0.125 mg/L.
Linezolid (mixed infections)	Pending	Pending	Linezolid has been used in the treatment of mixed infections where anaerobic bacteria were considered causative, but rarely for targeted therapy of anaerobic infections.
Moxifloxacin (mixed infections)	Pending	Pending	Moxifloxacin has been used in the treatment of mixed infections where anaerobic bacteria were considered causative, but rarely for targeted therapy of anaerobic infections.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Linea di indirizzo su: come refertare i test di sensibilità agli aminoglicosidi

Razionale

Il ruolo degli aminoglicosidi utilizzati in monoterapia per il trattamento di infezioni diverse da quelle del tratto urinario è diminuito nel tempo. Questo concetto è stato supportato da dati recenti di letteratura ed analisi dei parametri PK/PD in termini di raggiungimento del target, evidenziando la necessità di una revisione dei breakpoint per questa classe di antibiotici. Già dal 2020, le tabelle EUCAST evidenziano cambiamenti relativi ai breakpoint per gli aminoglicosidi. I cambiamenti riguardano soprattutto l'utilizzo del cut-off epidemiologico (ECOFF) come breakpoint e l'utilizzo di un commento nel caso di infezioni sistemiche, indicante che gli aminoglicosidi possono essere utilizzati solo come parte di una terapia di combinazione e solo se il test fenotipico utilizzato evidenzia un fenotipo wild-type del microorganismo nei loro confronti.

1. *Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp.

Per il trattamento delle infezioni sistemiche gli aminoglicosidi devono essere utilizzati in terapia di combinazione insieme ad un altro antibiotico efficace. Nella tabella EUCAST per i breakpoint, questo concetto è stato evidenziato inserendo tra parentesi il valore breakpoint/ECOFF.

Refertazione

- Per i microrganismi con valori di MIC > breakpoint/ECOFF indicato (cioè con meccanismi di resistenza acquisiti per gli aminoglicosidi):
- refertare come "Resistente" (R).

- Per i microrganismi wild-type (cioè senza meccanismi di resistenza acquisiti per gli aminoglicosidi, con un valore di MIC ≤ breakpoint/ECOFF indicato) sono possibili due opzioni alternative:

a) refertare come "Sensibile dosaggio standard" (S) e aggiungere il commento "nelle infezioni sistemiche gli aminoglicosidi devono essere utilizzati in combinazione con altra terapia efficace"

b) non refertare la categoria di interpretazione.



Enterobacterales *

Expert Rules and Expected Phenotypes

For abbreviations and explanations of breakpoints, see the Notes sheet

Aminoglycosides ^{1,2}	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Amikacin (systemic infections)	(8) ¹	(8) ¹		30	(18) ^A	(18) ^A	
Amikacin (infections originating from the urinary tract)	8	8		30	18	18	
Gentamicin (systemic infections)	(2) ¹	(2) ¹		10	(17) ^A	(17) ^A	
Gentamicin (infections originating from the urinary tract)	2	2		10	17	17	
Netilmicin	IE	IE			IE	IE	
Tobramycin (systemic infections)	(2) ¹	(2) ¹		10	(16) ^A	(16) ^A	
Tobramycin (infections originating from the urinary tract)	2	2		10	16	16	



REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

COME REFERTARE LE AMINOPENICILLINE

*Enterobacterales**

Expert Rules and Expected Phenotypes

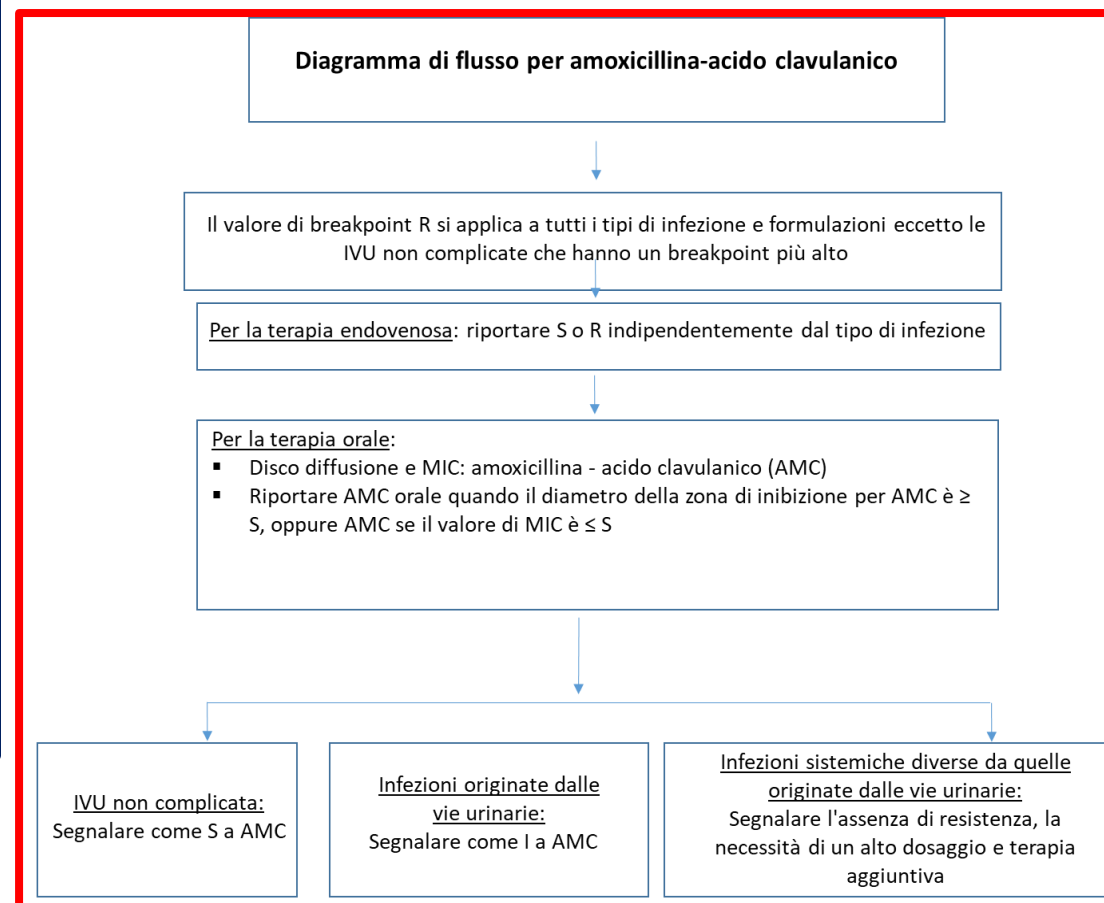
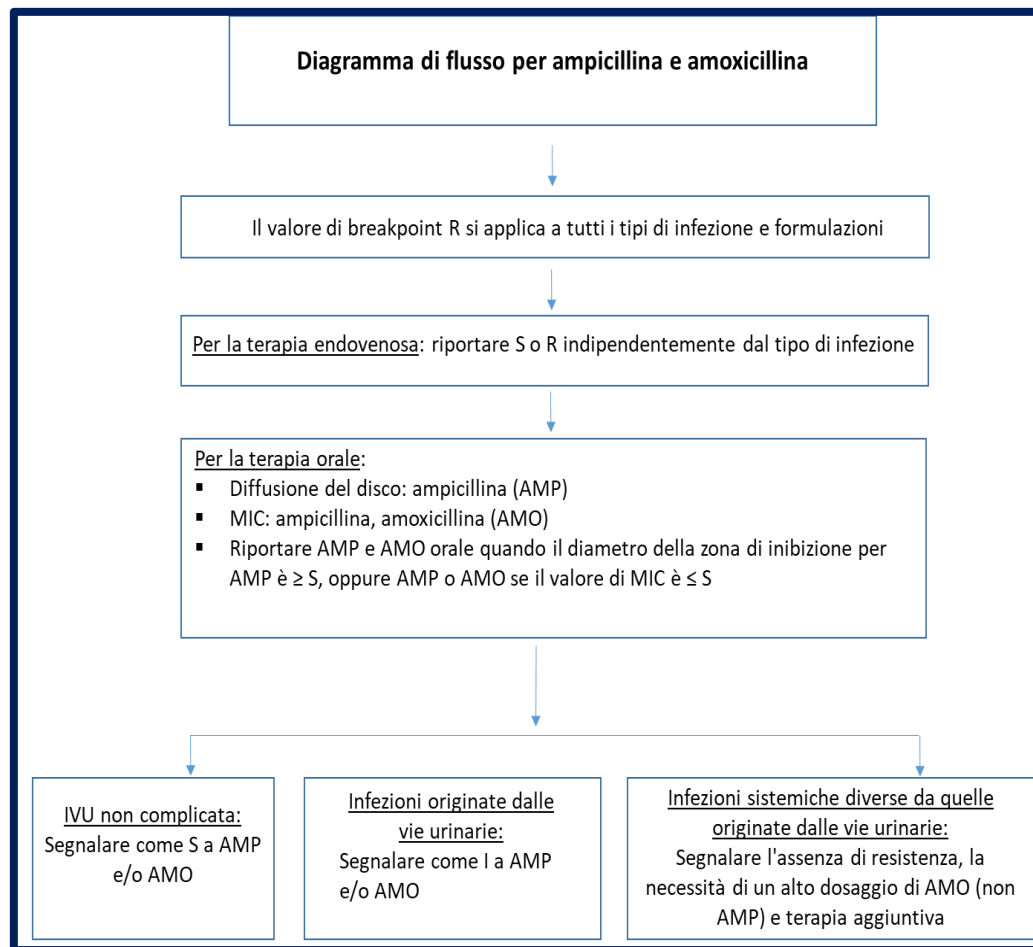
For abbreviations and explanations of breakpoints, see the Notes sheet

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 14.0, valid from 2024-01-01

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin	-	-			-	-		1. For information on how to implement the new aminopenicillin breakpoints, see https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/ .
Ampicillin iv ¹	8	8		10	14 ^A	14 ^A		2. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L.
Ampicillin oral (uncomplicated UTI only) ¹	8	8		10	14 ^A	14 ^A		3/D. For information on how to use breakpoints in brackets, see https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/ .
Ampicillin-sulbactam iv ¹	8 ²	8 ²		10-10	14 ^A	14 ^A		4. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L.
Ampicillin-sulbactam oral (uncomplicated UTI only) ¹	8 ²	8 ²		10-10	14 ^A	14 ^A		5. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L.
Amoxicillin iv ¹	8	8		-	Note ^B	Note ^B		6. Agar dilution is the reference method for mecillinam MIC determination.
Amoxicillin oral (infections originating from the urinary tract) ¹	0.001	8		-	Note ^C	Note ^C		A. Ignore growth that may appear as a thin inner zone on some batches of Mueller-Hinton agars.
Amoxicillin oral (uncomplicated UTI only) ¹	8	8		-	Note ^B	Note ^B		B. Susceptibility inferred from ampicillin (iv or oral).
Amoxicillin oral (other indications) ¹	(8) ³	(8) ³		-	Note ^{D,E}	Note ^{D,E}		C. Isolates susceptible to ampicillin (iv or oral) can be reported "susceptible, increased exposure" (I) to "amoxicillin oral (infections originating from the urinary tract)". Isolates resistant to ampicillin (iv or oral) can be reported resistant to "amoxicillin oral (infections originating from the urinary tract)".
Amoxicillin-clavulanic acid iv ¹	8 ⁴	8 ⁴		20-10	19 ^A	19 ^A	19-20	E. Infer from ampicillin oral, but the report should explain the meaning of breakpoints in brackets.
Amoxicillin-clavulanic acid oral (infections originating from the urinary tract) ¹	0.001 ⁴	8 ⁴		20-10	50 ^A	19 ^A	19-20	F. Ignore isolated colonies within the inhibition zone.
Amoxicillin-clavulanic acid oral (uncomplicated UTI only) ¹	32 ⁴	32 ⁴		20-10	16 ^A	16 ^A		
Amoxicillin-clavulanic acid oral (other indications) ¹	(8) ^{3,4}	(8) ^{3,4}		20-10	(19) ^{A,D}	(19) ^{A,D}	19-20	

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

COME REFERTARE LE AMINOPENICILLINE



REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

COME REFERTARE LE AMINOPENICILLINE: DIVERSI RISULTATI PER STESSO FARMACO + NOTE INTERPRETATIVE

Urina da mitto intermedio es. colturale

vedi identificazione
microbica

val: M. Sarti

Escherichia coli

SIR

carica microbica: 1.000.000 ufc/ml

MIC ug/ml

Limite di
sensibilità

Antibiotici equivalenti - Note

Amoxic. - A.clav. iv/os

R

16

8

-> terapia iv (oppure terapia orale
per infezioni diverse da IVU)

Amoxic. - A.clav. os

R

16

8

-> terapia orale per IVU complicate

Amoxic. - A.clav. os

S

16

16

-> terapia orale per IVU non
complicate

Piperacillina - Tazob.

S

vedi nota

Cefoxitina

-

<=4

Cefotaxime

S

vedi nota

Ceftriaxone

Ceftazidime

S

vedi nota

Cefepime

S

vedi nota

Ertapenem

S

vedi nota

Meropenem

S

vedi nota

Ciprofloxacina

S

vedi nota

Trimetoprim - sulf.

S

vedi nota

Fosfomicina orale

S

vedi nota

Nitrofurantoin

S

64

64

Gentamicina

S

vedi nota

per infezioni sistemiche gentamicina
deve essere utilizzata in
associazione con altra terapia
efficace

Amikacina

S

2

8

per infezioni sistemiche amikacina
deve essere utilizzata in
associazione con altra terapia
efficace

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

COME REFERTARE LE AMINOPENICILLINE: DIVERSI RISULTATI PER STESSO FARMACO + NOTE INTERPRETATIVE

Microorganismo isolato 1 *Escherichia coli*

Antibiotici	MIC Breakpoint				Note
	MIC	S/I/R	S<=	R>	
Amikacina	<=8	S	S	S	Per le infezioni sistemiche gli aminoglicosidi devono essere utilizzati in combinazione con un altro farmaco attivo. In questi casi, i valori dei breakpoint possono essere utilizzati per distinguere tra organismi con o senza meccanismi di resistenza acquisiti.
Ampicillina	<=4	S	S	S	
Amoxicillina + Ac.Clavulanico	<=4	S	S	S	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia endovenosa
Amoxic.+Ac.Clavul. orale CUT	<=4	I	0.001	S	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia orale di infezioni originate dalle vie urinarie
Amoxic.+Ac.Clavul. orale UUT	<=4	S	32	32	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia orale di infezioni urinarie non complicate
Amoxic.+Ac.Clavul. orale SYIN	<=4	S	S	S	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia orale di infezioni diverse dalle urinarie

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

COSA REFERTARE:

MASCHERATURA SELETTIVA DELL'ANTIBIOGRAMMA

Microorganismo isolato 1 <i>Staphylococcus aureus</i>					
Antibiotici	MIC	S/I/R	MIC Breakpoint		Note
			S≤	R>	
Clindamicina	≤0.12	S	0.25	0.5	
Eritromicina	≤0.5	S	1	2	
Levofloxacin	≤0.5	I	0.001	1	
Oxacillina	≤0.25	S	2	2	I ceppi sensibili all'oxacillina vanno considerati sensibili anche alle associazioni penicilline-inibitori delle beta-lattamasi, alle cefalosporine ad attività anti-stafilococcica e ai carbapenemi.
Tetraciclina	≤1	S	1	2	
Sulfa/Trimeth	≤1/19	S	2	4	

Dalbavancina, Oritavancina, Ceftaroline, Ceftobiprole, Tigeciclina ecc. ?????

LESS
is
BETTER



REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

COSA REFERTARE:

MASCHERATURA SELETTIVA DELL'ANTIBIOGRAMMA

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 503–505

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

ELSEVIER

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION
ESCMID

Commentary

Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more

Gunnar Kahlmeter^{1,2}, Nathalie Thilly^{3,4}, Céline Pulcini^{3,5,*}

¹ Department of Clinical Microbiology, Central Hospital, Växjö, Sweden
² EUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden
³ Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France
⁴ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Département Méthodologie, Promotion et Investigation, Nancy, France
⁵ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Département de Maladies Infectieuses et Tropicales, Nancy, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 12 October 2020
Received in revised form 15 November 2020
Accepted 19 November 2020
Available online 27 November 2020

Editor: L. Leibovici

Keywords:
Antibiotic stewardship
Microbiology
Nudge
Practices
Quality of care
Susceptibility testing

Introduction

An interesting observational cohort study has been published in *Clinical Microbiology and Infection* by Langford *et al.* [1]. Using 2014–2017 regional data in Canada and focusing on positive urine cultures in outpatients over 65 years of age, they showed that the selection of antibiotics to be reported on a susceptibility testing result had a significant influence on antibiotic prescribing practices. Regarding documented antibiotic treatment and at prescriber level, the odds of prescribing an antibiotic increased almost threefold when the isolate was reported as susceptible to that antibiotic, compared to the odds of prescribing when that agent was not

reported; this adds to the evidence already available in the literature [2,3]. Reporting also influenced, although to a lesser extent (and most probably in a longer perspective than that covered by the investigation), empiric antibiotic prescribing habits; at the laboratory level, the proportion of urine cultures reporting specific antibiotic susceptibility results was associated with a slight increase (adjusted odds ratio, 1.23; 95% confidence interval, 1.13–1.33) in prescribing of that antibiotic.

This large study included a total of 113,780 adults receiving antibiotic therapy for positive urine culture episodes coming from 48 laboratories. At both the individual patient level and the laboratory level, generalized linear mixed models were constructed, with adjustment for patient age, gender, hospitalization history, antibiotic use history, organism and number of antibiotics reported as susceptible.

The authors focused on the following antibiotics: ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, nitrofurantoin, cotrimoxazole, ciprofloxacin, norfloxacin, first-generation cephalosporins and third-generation cephalosporins. As expected, and as already described in the literature, susceptibility reporting practices were highly variable between laboratories [4,5]. Unfortunately, we do not have data on the total number of antibiotics reported by each laboratory.

Antibiotic treatments were primarily initiated after receipt of culture result (91% of cases) as a documented antibiotic treatment, with only few empiric courses prescribed before obtaining culture result (14%). This suggests that a significant proportion of antibiotics may have been prescribed unnecessarily for asymptomatic bacteriuria. A strategy of 'no reporting' (the extreme form of selective reporting), where antibiotic susceptibility testing (AST) results are not reported at all but remain available on request, has been shown to effectively reduce unnecessary antibiotic treatment in such situations [2,3]. Additional antibiotic stewardship interventions tailored to the specific context and existing barriers/facilitators, such as education, audit and feedback, as well as computerized decision support systems might further increase the impact of selective reporting [6,7].

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.001>.

* Corresponding author. Céline Pulcini, MD, PhD, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpitaux de Brabois, allée du Morvan, 54511, Vandœuvre-Lès-Nancy, France.
E-mail address: celine.pulcini@univ-lorraine.fr (C. Pulcini).

What is the potential role of ESCMID and EUCAST?

On several occasions over the last 10 years, it has been discussed whether EUCAST could take responsibility for trying to harmonize European reporting panels regarding both how many and which antibiotics to report, as well as for developing models for selective testing and/or reporting.

For many reasons, this has so far been declined. Testing and reporting traditions differ widely between countries and indeed individual laboratories. Apart from tradition, antibiotic resistance and availability as well as antibiotic costs differ between countries. What seems like a rational model in one country may be considered impossible in another.

At this point in time, the best we can hope to achieve is the development of some general principles. This report, and the science we refer to, will help gradually build a platform for this.

The European Society for Clinical Microbiology (ESCMID) and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) should be able to take the initiative.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

 **IDSA**
Infectious Diseases Society of America

 **hivma**
hiv medicine association

 **OXFORD**

• CID 2016:62 (15 May) • e51

Implementing an Antibiotic Stewardship Program:
Guidelines by the Infectious Diseases Society of America
and the Society for Healthcare Epidemiology of America

XV. Should ASPs Work With the Microbiology Laboratory to Perform Selective or Cascade Reporting of Antibiotic Susceptibility Test Results?

Recommendation

16. We suggest selective and cascade reporting of antibiotics over reporting of all tested antibiotics (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Comment: Although data are limited that demonstrate direct impact of those strategies on prescribing, some form of selective or cascaded reporting is reasonable. After implementation, ASPs should review prescribing to ensure there are no unintended consequences.



Queste linee di indirizzo sono in linea con le indicazioni EUCAST relative alla necessità di identificare a livello nazionale, un consenso di massima, che tenga conto delle specificità epidemiologiche e della disponibilità dei farmaci, sulle molecole da riportare nel referto.

Nel documento, tuttavia, **non vengono fornite indicazioni relativamente alle eventuali iniziative di “refertazione a cascata” o “refertazione selettiva” che, al momento, rappresentano una prerogativa del singolo Laboratorio e devono necessariamente essere calate nei rispettivi setting epidemiologici ed organizzativi (attuazione di politiche di *antibiotic stewardship*).**

Linee di indirizzo su: “antibiogramma minimo”

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

PATOGENI CLASSICI

Enterobacterales(generale)

<u>Amoxicillina-acido clavulanico</u>
<u>Piperacillina-tazobactam</u>
<u>Cefotaxime o ceftriaxone</u>
<u>Ceftazidime</u>
<u>Cefepime</u>
<u>Ceftolozane-tazobactam</u>
<u>Ceftazidime-avibactam</u>
<u>Meropenem</u>
<u>Ertapenem</u>
<u>Amikacina</u>
Gentamicina
<u>Ciprofloxacina</u>
<u>Co-trimoxazolo</u>

Enterobacterales(MDR)

<u>Cefiderocol</u>
<u>Meropenem-vaborbactam</u>
<u>Imipenem-relebactam</u>
<u>Colistina</u>
<u>Tigeciclina</u>

Pseudomonas spp. (generale)

<u>Piperacillina-tazobactam</u>
<u>Ceftazidime</u>
<u>Cefepime</u>
<u>Ceftolozane-tazobactam</u>
<u>Ceftazidime-avibactam</u>
<u>Meropenem</u>
<u>Amikacina</u>
<u>Imipenem</u>
<u>Ciprofloxacina</u>
<u>Tobramicina</u>

Pseudomonas spp. (MDR)

<u>Cefiderocol</u>
<u>Meropenem-vaborbactam</u>
<u>Imipenem-relebactam</u>
<u>Colistina</u>

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

REFERTO DELL'ANTIBIOGRAMMA DI UN *ESCHERICHIA COLI* WILD-TYPE SECONDO EUCAST

Microorganismo isolato 1		<i>Escherichia coli</i>			
Antibiotici	MIC	S/I/R	MIC Breakpoint		Note
			S ≤	R >	
Amikacina	≤8	S	8	8	Per le infezioni sistemiche gli aminoglicosidi devono essere utilizzati in combinazione con un altro farmaco attivo. In questi casi, i valori dei breakpoint possono essere utilizzati per distinguere tra organismi con o senza meccanismi di resistenza acquisiti.
Ampicillina	≤4	S	8	8	
Amoxicillina + Ac.Clavulanico	≤4	S	8	8	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia endovenosa
Amoxic.+Ac.Clavul. orale CUT	≤4	I	0.001	8	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia orale di infezioni originate dalle vie urinarie
Amoxic.+Ac.Clavul. orale UUT	≤4	S	32	32	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia orale di infezioni urinarie non complicate
Amoxic.+Ac.Clavul. orale SYTN	≤4	S	8	8	Breakpoint da applicare all'utilizzo del farmaco per terapia orale di infezioni diverse dalle urinarie
Ceftazidime+Avibactam	≤2	S	8	8	
Ceftazidime	≤0.5	S	1	4	
Ceftolozano+Tazobactam	≤0.5	S	2	2	
Ciprofloxacina	≤0.06	S	0.25	0.5	
Cefotaxime	≤0.5	S	1	2	
Cefepime	≤0.5	S	1	4	
Gentamicina	≤2	S	2	2	Per le infezioni sistemiche gli aminoglicosidi devono essere utilizzati in combinazione con un altro farmaco attivo. In questi casi, i valori dei breakpoint possono essere utilizzati per distinguere tra organismi con o senza meccanismi di resistenza acquisiti.

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

TAKE HOME MESSAGES

- Il referto dell'esame microbiologico con antibiogramma è uno degli strumenti attraverso i quali il microbiologo clinico svolge il suo **ruolo fondamentale di stewardship diagnostica a supporto della antimicrobial stewardship**
- Il livello di complessità raggiunto negli ultimi anni dalle indicazioni di EUCAST richiede un **conseguente adeguamento delle modalità di gestione del referto** per:
 - **fornire informazioni complete e corrette**: SIR, MIC, (BP, ECOFF, DOSAGGI???), marker di resistenza
 - **favorire una scelta appropriata**: utilizzo di note informative che favoriscano la corretta interpretazione da parte del clinico + utilizzo della refertazione selettiva (a cascata)

**SUPPORTO INFORMATICO
(GESTIONALI STRUMENTI,
MIDDLEWARE, LIS)**

+

**FORMAZIONE CONTINUA DEI CLINICI
SULLE REGOLE EUCAST E LE
CONSEQUENTI MODALITA' DI
REFERTAZIONE**

REFERTAZIONE DELL'ANTIBIOGRAMMA SECONDO EUCAST

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

