CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER L'ANTIBIOTICORESISTENZA

LINEE GUIDA PER L'INTERPRETAZIONE DELLE PROVE DI SENSIBILITÀ AI CHEMIOANTIBIOTICI *IN VITRO* PER UN UTILIZZO NELLA TERAPIA CLINICA

I panel impiegati per le prove di Sensibilità agli antibiotici (AST), gestite presso la Direzione Operativa Diagnostica Generale dell'IZSLT, Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza, sono diversamente composti a seconda delle specie e famiglie batteriche oggetto di prova. Includono numerose molecole, alcune delle quali rappresentative di classi o subclassi di antibiotici ("class representative"), e pertanto definibili "molecole prototipo".
Le molecole prototipo, sono utilizzate per valutare la Sensibilità dell'isolato anche nei confronti delle molecole rappresentate. La composizione di panel che comprendano almeno tali "molecole prototipo" consente di saggiare, con un numero ragionevole di test in vitro per isolato batterico, un range di classi e subclassi di molecole adeguato allo scopo del servizio diagnostico, ed in funzione della terapia. Nella Tabella seguente è compreso un elenco delle molecole prototipo e delle relative molecole rappresentate.

MOLECOLA PROTOTIPO	MOLECOLE RAPPRESENTATE DAL PROTOTIPO
Penicillina G (benzilpenicillina)[#]	Penicilline naturali: es. Penicillina G, Penicillina V (Fenossimetilpenicillina), Penetamato Aminopenicilline (Ampicillina, Amoxicillina)
Ampicillina	Ampicillina, Amoxicillina, Cefalosporine di I° generazione
Oxacillina[$]	Oxacillina, Meticillina, Cloxacillina, Nafcillina
Amoxicillina + ac. clavulanico[§]	Amoxicillina + ac. clavulanico
Cefazolina*/Cefalotina	Cefalosporine di I° generazione (orali e parenterali es. Cefaclor, Cefalessina: UTI non complicate da *E. coli*, *K. pneumonaie*, *P. mirabilis*, oppure via endomammaria/endouterina nel bovino es. Cefacetrile, Cefapirina, Cefalonio)
Ceftiofur/Cefotaxime	Cefalosporine a spettro esteso (terza e quarta generazione) es. Ceftiofur, Cefoperazone Cefovecina (cani e gatti), Cefquinome
Clindamicina	Clindamicina, Lincomicina (Pirlimicina^)
Cloramfenicolo	Cloramfenicolo, Tiamfenicolo (Amfenicoli). Se esito AST è S, l'esito è rappresentativo anche per quello di Florfenicolo**
Florfenicolo	Florfenicolo
Tetraciclina	Tetraciclina, Clortetraciclina, Doxyciclina, Minociclina, Oxytetraciclina. Se esito AST è R, esito AST per Doxiciclina potrebbe ancora essere S (*Staphylococcus spp*)***
[Doxiciclina]	Doxiciclina, Tetraciclina (vedi sopra)
Trimethoprim-Sulfametoxazolo	Sulfonamidi potenziati con Trimetoprim
Sulfissoxazolo (Sulfametoxazolo)	Tutti i Sulfonamidi
Trimetoprim	Trimetoprim
Enrofloxacina/Ciprofloxacina	Enrofloxacina, Danofloxacina, Ciprofloxacina, Marbofloxacina, Orbifloxacina, Pradofloxacina (fluorochinolonici in genere)
Acido Nalidixico	Acido Nalidixico, Flumequine (chinolonici)
Colistina	Colistina, Polimixina B
Streptomicina	Streptomicina, Diidrostreptomicina
Kanamicina****	Kanamicina, Neomicina (Framicetina), Paromomicina
Gentamicina****	Gentamicina (Tobramicina), Apramicina
Amikacina	Amikacina
Spectinomicina	Spectinomicina (Aminociclitoli) per *Pasteurellaceae* nei ruminanti
Eritromicina*****	Macrolidi (14-15 membered): Eritromicina, Tulatromicina e Gamitromicina (solo per *Pasteurellaceae*, es. *M. haemolytica, P. multocida* nei ruminanti),
Tilmicosina*****	Macrolidi (16-membered): Tilmicosina, Tildipirosina (solo per *Pasteurellaceae*, es. *M. haemolytica, P. multocida* nei ruminanti), Spiramicina, Tilvalosina, Tilosina
Spiramicina°	Spiramicina
Rifampicina	Rifamicine (Rifampicina, Rifaximina)
Tiamulina	Tiamulina (Pleuromutiline) per *A. pleuropneumoniae* nel suino

Tra [.] le molecole che possono essere impiegate in un panel aggiuntivo, da utilizzarsi in serie al primo panel (in caso di un pattern esteso di resistenze rilevate al primo panel)

#Per *Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Pasteurellaceae* (es. *Pasteurella spp.*, *Mannheimia spp., Histophilus spp.*). Non si applica ad *Enterobacterales*, che sono intrinsecamente resistenti alle penicilline naturali.

$Per alcune specie di stafilococchi (es. *S. aureus*) è necessario utilizzare come prototipo negli AST (Disk Diffusion) la cefoxitina al posto dell'oxacillina (vedi anche quanto riportato in: https://crab.izslt.it/media/foto-articoli/39/varie/Linee-Guida-beta-lattamici-prototipo-Staphylococcus-spp.pdf)

§Se un microrganismo appartenente ad *Enterobacterale*s è S ad ampicillina, non riportare l'esito di amoxicillina + ac. clavulanico nel referto. Ac. clavulanico è poco stabile, e pertanto i Controlli di Qualità dei test in vitro debbono essere particolarmente accurati.

*Cefalosporine di prima generazione hanno spettro di attività antimicrobica identico alle aminopenicilline ad ampio spettro. Sono inattivate da tutti i tipi di beta-lattamasi prodotte da *Enterobacterales*, incluse TEM-1 e SHV-1 (Livermore, 1995; Shaik et al., 2015; The EFSA Journal, 2007). La Cefazolina può essere testata (con breakpoints specifici) anche per infezioni diverse da UTI non complicate (e. g. *E. coli*, *Klebsiella* spp., eccetto *K. aerogenes*).

^Eventualmente da impiegare in AST per agenti patogeni Gram+ causa di mastite (streptococchi, stafilococchi)

Se invece l'esito dell'AST con Cloramfenicolo è R, il test con Florfenicolo potrebbe anche avere un esito S, e dipende dalle basi genetiche della resistenza agli amfenicoli. **I principi dell'uso prudente prevedono che nei casi in cui il risultato AST per il Cloramfenicolo sia S, è preferibile utilizzare una molecola come il tiamfenicolo, ogni volta in cui è possibile, invece che il florfenicolo (amfenicolo fluorurato sintetico). N. B. Florfenicolo non è registrato per uso sistemico negli animali da compagnia (così come Cloramfenicolo).
Il Florfenicolo può essere incluso in panel per bovini e suini (registrato).

*** dipendente dalle basi genetiche della resistenza alla tetraciclina

**** E' opportuno includere nei vari panels almeno Kanamicina e Gentamicina (es. per *Enterobacterales* diverse da *Salmonella; Staphylococcus*). E' inoltre opportuno ricordare che ad oggi sono stati descritti numerosi geni che codificano resistenza a molte combinazioni differenti di amminoglicosidi. Questo talvolta rende particolarmente complicato definire per questa classe molecole "prototipo" che siano trasversalmente rappresentative. Pertanto è raccomandato testare contemporaneamente più di una molecola rappresentativa di diverse subclassi.

***** E' opportuno ricordare che seppur non sia agevole definire per i macrolidi delle molecole che siano sempre rappresentative per le varie subclassi, a causa dell'ampia variabilità della loro struttura e attività, è necessario includere nei panel diagnostici almeno una molecola rappresentativa per ogni subclasse: 14-15 membered (es. Eritromicina) e 16-membered (es. Tilmicosina).

°la Spiramicina è un macrolide 16-membered, che può essere testata separatamente per esigenze generali o specifiche (es. per alcuni agenti patogeni in avicoli, suini, bovini, cani e gatti). In alcuni casi, infatti, possono essere presenti basi genetiche di resistenza specifiche per questa molecola.