



Gruppo dei Microbiologi

Coordinatori: Daniela Dolce (Firenze); Daniela Girelli (Milano)





REVISIONE EUCAST E RACCOMANDAZIONI FC

QUESTIONARIO NTM



BREAKPOINT CLINICI (BP)

Redefining susceptibility testing
categories **S**, **I** and **R**.

Gunnar Kahlmeter and the EUCAST Steering Committee

Redefining S, I and R 2019 -
www.eucast.org

www.eucast.org

**OLD DEFINITION
(2002-2018)**



**NEW DEFINITION
(2019- ON GOING)**

**Il livello di attività
dell'antibiotico nei confronti del
microrganismo è associato a
un'elevata probabilità di successo
terapeutico.**

Sensibile (S)



**SENSIBILE a
dosaggio
standard**

**Alta probabilità di successo
terapeutico
utilizzando un regime di
dosaggio standard
dell'antibiotico.**

**Il livello di attività
dell'antibiotico nei confronti del
microrganismo è associato
ad un effetto terapeutico incerto.**

Intermedio (I)



**SENSIBILE ad
aumentata
esposizione**

**Alta probabilità di successo
terapeutico purchè
l'esposizione all'antibiotico
sia aumentata.**

**Il livello di attività
dell'antibiotico nei confronti del
microrganismo è associato
ad una elevata probabilita' di
fallimento terapeutico.**

Resistente (R)



Resistente (R)

**Alta probabilità di fallimento
terapeutico anche in
presenza di un' aumentata
esposizione**

EUCAST general and public consultation 9 May – 23 June, 2019

EUCAST proposes that agents and species currently categorised as **Susceptible^{HE} (S^{HE})** are re-categorised as **“Susceptible, increased exposure” (I)** in breakpoint table v 10.0.

Table 1a. Current “Susceptible^{HE}” agents/species and breakpoints and proposed new breakpoints categorizing wild type distributions as “Susceptible increased exposure”.

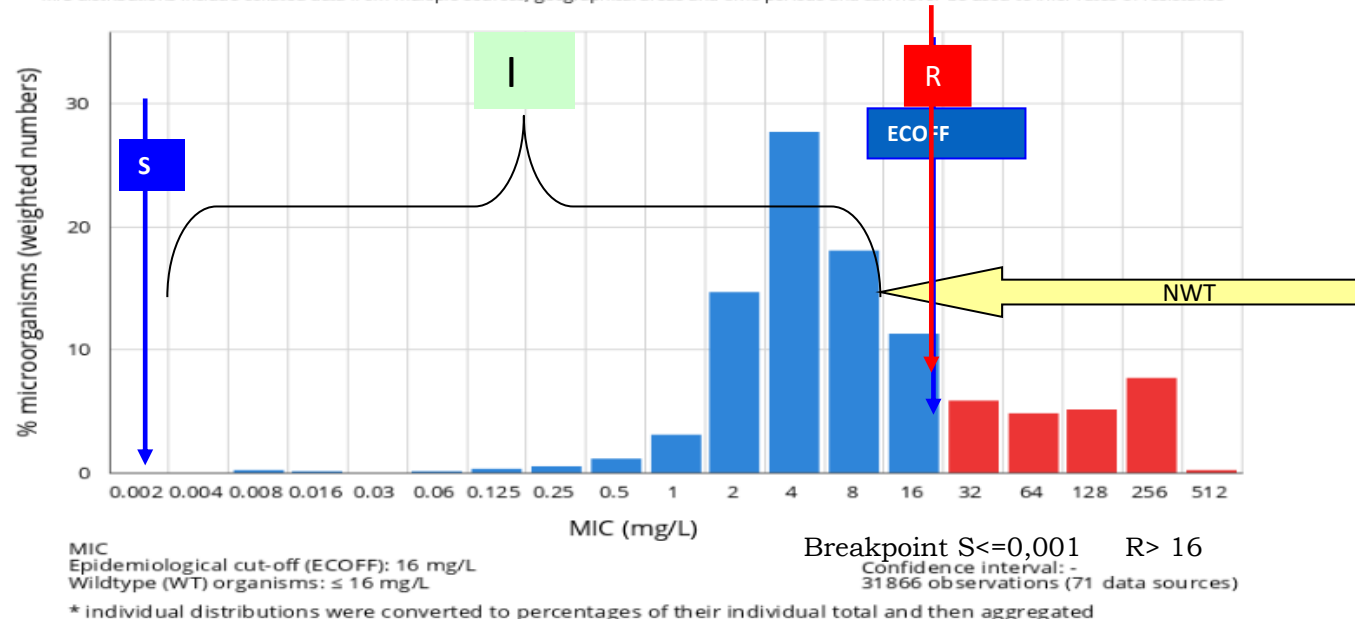
Species	Agent	Current breakpoint with a comment to use high dose	Proposed new breakpoint* to place wild type isolates in the I-category.	New susceptibility category of wild type isolates
<i>Enterobacterales</i>	Cefuroxime IV	8/8	0.001/8	I
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam	16/16	0.001/8	I
	Ticarcillin	16/16	0.001/8	I
	Cefepime	8/8	0.001/8	I
	Ceftazidime	8/8	0.001/8	I
	Aztreonam	16/16	0.001/8 or 16	I
	Ciprofloxacin	0.5/0.5	0.001/0.5	I
	Levofloxacin	1/1	0.001/1	I
	Imipenem	4/4	0.001/4	I
<i>S. maltophilia</i>	Trimethoprim-sulfamethoxazole	4/4	0.001/2	I
<i>Staphylococcus</i>	Ciprofloxacin	1/1	0.001/1	I
	Levofloxacin	1/1	0.001/1	I
	Ofloxacin	1/1	0.001/1	I
<i>Strc. A,C,G</i>	Levofloxacin	2/2	0.001/2	I
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin	2/2	0.001/2	I
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillin (oral)	2/2	0.001/2	I
	Amoxicillin-clavulanate (oral)	2/2	0.001/2	I

*The breakpoint $S \leq 0.001$ mg/L represents a convention introduced to prevent that occasional organisms are categorised as susceptible.

BREAKPOINT “OFF SCALE”

EUCAST ha introdotto dei nuovi breakpoint arbitrari **“off scale”** ($S < 0,001$ mg/L) che classificano gli organismi wild-type (senza meccanismi di resistenza) come Intermedi ovvero sensibili ad aumentata esposizione (I)

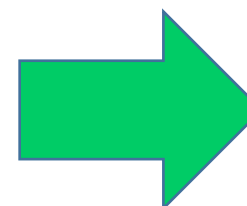
Piperacillin-tazobactam / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC distribution - Reference database 2021-05-24
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight *
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Referto microbiologico

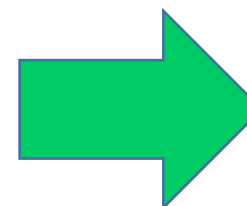
Paziente: TEST		
Nome: Prova, Provina	Sesso:	
Data di nascita:		
Reparto: medicina urgenza		
Medico curante:		
# campione: TEST	Materiale: Sangue	Data campione: 04.06.2021

TEST	1				NOTE
Pseudomonas aeruginosa	MIC	Interpretation	BP	BP	
Amikacina	> 16	R	≤ 16		
Aztreonam	2	I	≤0,001		
Cefepime	4	I	≤0,001		
Ceftazidime	4	I	≤0,001		
Ceftazidime/Avibactam	4	S	≤8		
Ceftolozano/Tazobactam	≤1	S	≤ 4		
Ciprofloxacina	0.25	I	≤0,001		
Colistina	≤2	S	≤ 2		
Fosfomicina	32		≤128		
Gentamicina			IE	IE	
Imipenem	>8	R	≤0,001		
Levofloxacina	1	I	≤0,001		
Meropenem	4	I	≤2		
Pip/Tazo	>16	R	≤0,001		
Tobramicina	>2	R	≤2		



Aminoglicosidi: (Forniti BP solo per infezioni sistemiche)

NOTA: Per le infezioni sistemiche gli aminoglicosidi devono essere utilizzati in combinazione con un farmaco attivo.



Ciprofloxacina, Aztreonam, Piperacillina/tazobactam

(Es BP off scale)

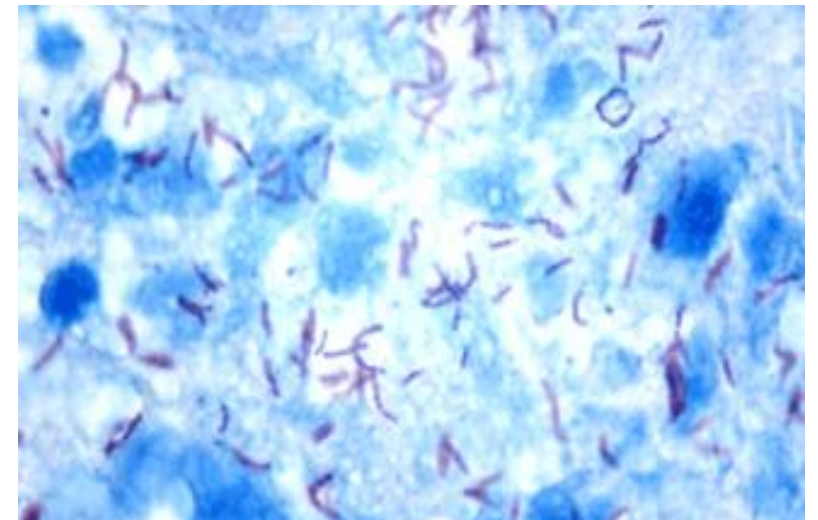
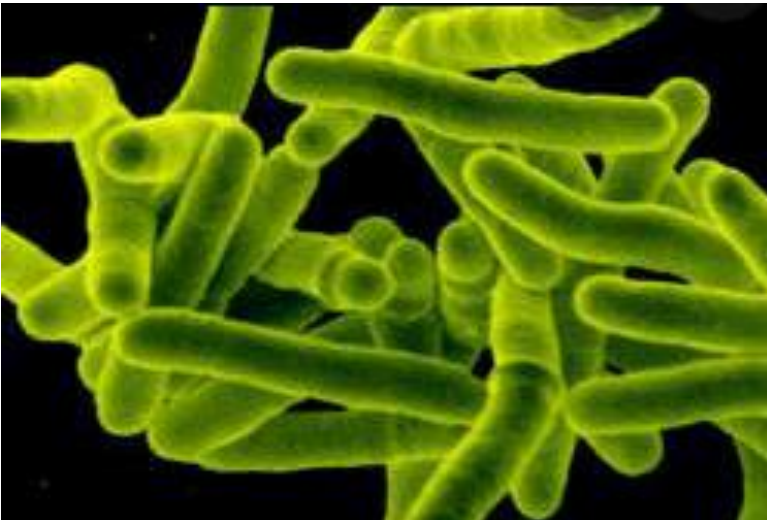
Sensibile ad aumentata esposizione

MICOBACTERI NON TUBERCOLARI (NTM) IN FC

M. Avium
complex
(MAC)

M. Abscessus
complex
(MABSC)

NTM

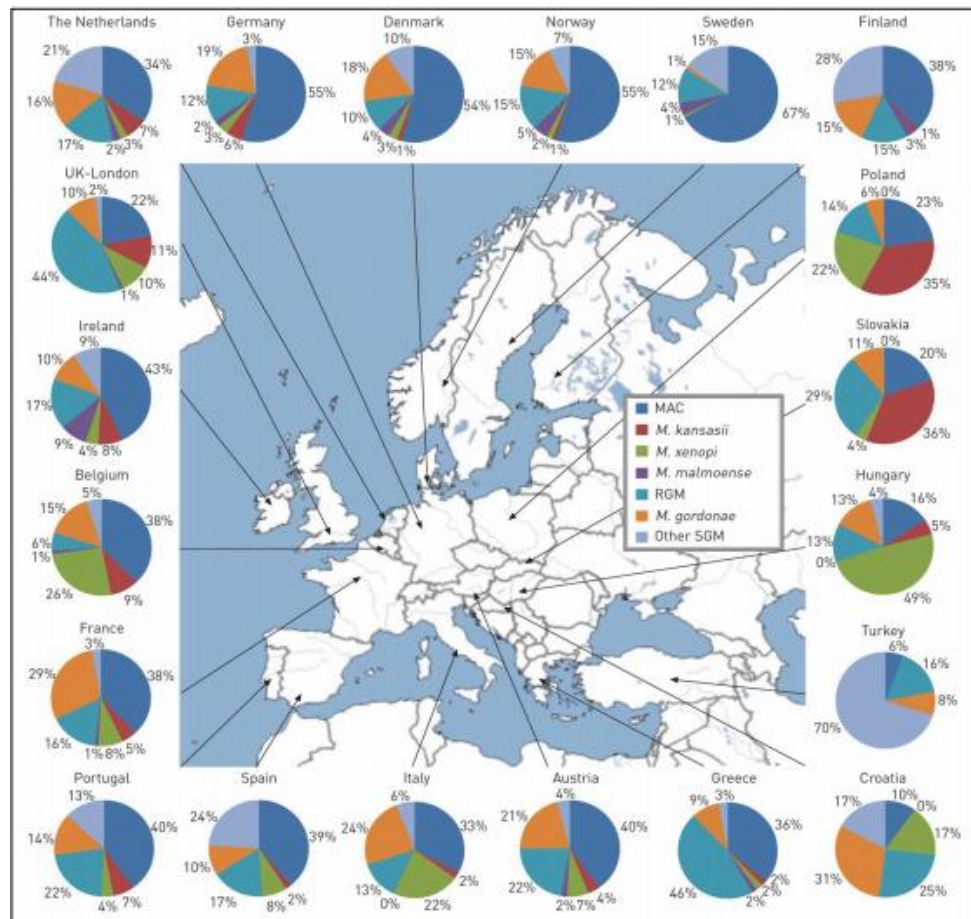


DISTRIBUZIONE NTM IN EUROPA

The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study

Wouter Hoefsloot, Jakkie van Ingen, Claire Andrejak, Kristian Angeby, Rosine Bauriaud, Pascale Bemer, Natalie Beylis, Martin J. Boeree, Juana Cacho, Violet Chihota, Erica Chimara, Gavin Churchyard, Raquel Cias, Rosa Daza, Charles L. Daley, P.N. Richard Dekhuijzen, Diego Domingo, Francis Drobniowski, Jaime Esteban, Maryse Fauville-Dufaux, Dorte Bek Folkvardsen, Noel Gibbons, Enrique Gómez-Mampaso, Rosa Gonzalez, Harald Hoffmann, Po-Ren Hsueh, Alexander Indra, Tomasz Jagielski, Frances Jamieson, Mateja Jankovic, Eefje Jong, Joseph Keane, Wo-Jung Koh, Berit Lange, Sylvia Leao, Rita Macedo, Turid Mannsåker, Theodore K. Marras, Jeannette Maugein, Heather J. Milburn, Tamas Minkó, Nora Morcillo, Kozo Morimoto, Dimitrios Papaventsis, Elia Palenque, Mar Paez-Peña, Claudio Piersimoni, Monika Polanová, Nalin Rastogi, Elvira Richter, Maria Jesus Ruiz-Serrano, Anabela Silva, M. Pedro da Silva, Hulya Simsek, Dick van Soolingen, Nora Szabó, Rachel Thomson, Teresa Tórtola Fernandez, Enrico Tortoli, Sarah E. Totten, Greg Tyrrell, Tuula Vasankari, Miguel Villar, Renata Walkiewicz, Kevin L. Winthrop, Dirk Wagner

European Respiratory Journal 2013 42: 1604-1613; DOI: 10.1183/09031936.00149212



20182 pazienti con infezione da NTM

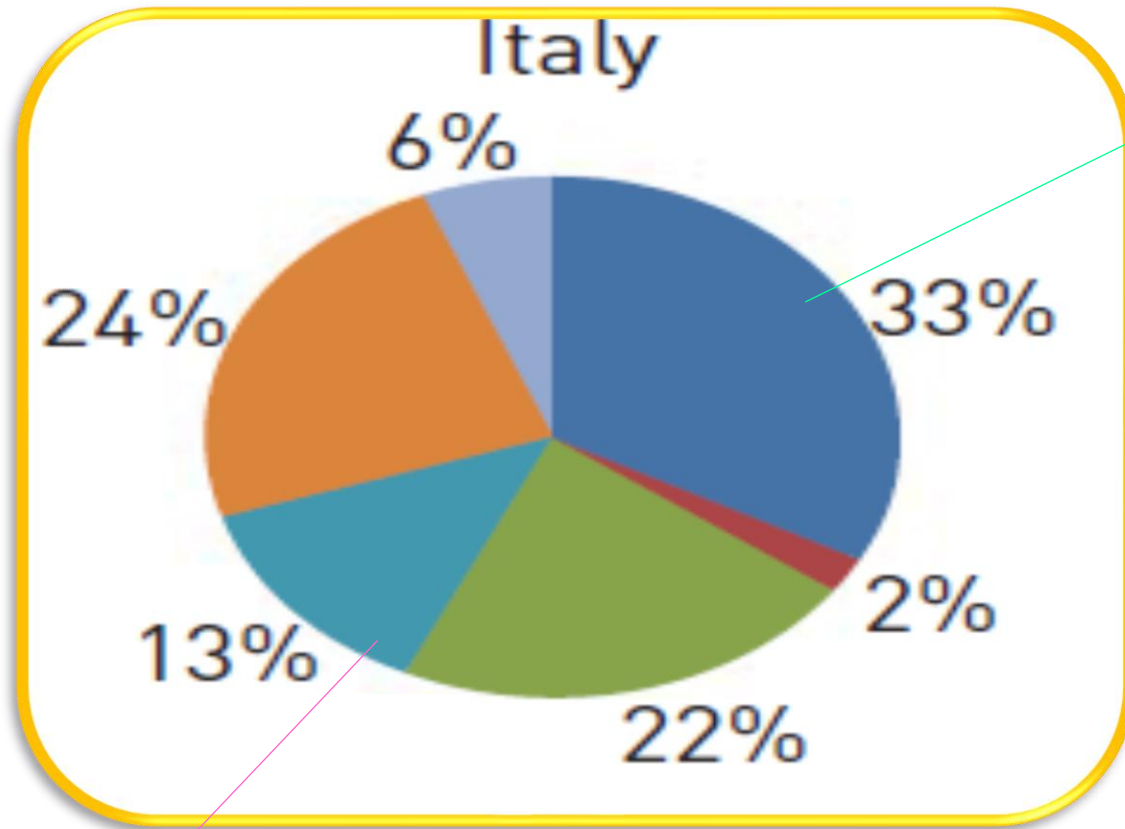
- 47% MAC (*Mycobacterium avium* complex)
- 11% *M. gordonae*
- 8% *M. xenopi*
- 4% *M. kansasii*
- 10% **RGM** (7% *M. fortuitum*, 3% *M. abscessus* complex)

- Prevalenza RGM varia a seconda delle diverse aree geografiche: (Asia Orientale 27%, Nord America 17,9%, Europa 14%, Italia 13%)
- Elevata variabilità di frequenza di isolamento di RGM all'interno dei vari Stati (Es: Tokyo 6,6%, Taiwan 50%, Sud Corea (28,7%)



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*
FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

DISTRIBUZIONE NTM IN ITALIA



Mycobacterium avium
complex

Distribution of NTM

- MAC
- *M. kansasii*
- *M. xenopi*
- *M. malmoense*
- RGM
- *M. gordonae*
- other SGM

Micobatteri a rapida crescita (RGM)



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

RACCOMANDAZIONI NTM



RACCOMANDAZIONI PER L'ESECUZIONE
DELLE INDAGINI MICROBIOLOGICHE DI
CAMPIONI DELLE VIE AEREE DI PAZIENTI
AFFETTI DA FIBROSI CISTICA
a cura di
Gruppo Professionale Microbiologi della
Società Italiana Fibrosi Cistica
2018



SIFC
SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO DELLA FIBROSI CISTICA

1

- **Ricerca SEMPRE** indipendentemente dallo stato clinico del paziente (Ogni volta che viene effettuato su Esp e BAL)

2

- Ricerca RGM **sul terreno selettivo per *Burkholderia cepacia* complex** (R. Andres Floto, 2016 - Raccomandazioni 11)

3

- **Identificazione molecolare delle diverse sottospecie di MABSC** (R. Andres Floto, 2016 - Raccomandazioni 16)

4

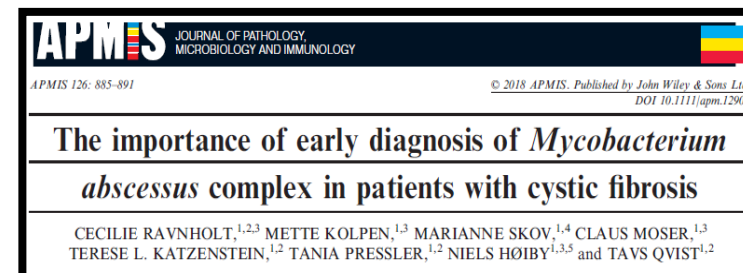
- Valutazione della chemiosensibilità mediante **microdiluizione in brodo e test molecolari** (R. Andres Floto, 2016 - Raccomandazioni 18)



OPEN ACCESS

US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis

R Andres Floto,^{1,2} Kenneth N Olivier,³ Lisa Saiman,⁴ Charles L Daley,⁵ Jean-Louis Herrmann,^{6,7} Jerry A Nick,⁸ Peadar G Noone,⁹ Diana Bilton,¹⁰ Paul Corris,¹¹ Ronald L Gibson,¹² Sarah E Hempstead,¹³ Karsten Koetz,¹⁴ Kathryn A Sabadosa,¹³ Isabelle Sermet-Gaudelus,¹⁵ Alan R Smyth,¹⁶ Jakko van Ingen,¹⁷ Richard J Wallace,¹⁸ Kevin L Winthrop,¹⁹ Bruce C Marshall,²⁰ Charles S Haworth²



A recent study, using agar designed for *Burkholderia cepacia* complex culture,⁸⁴ demonstrated an improvement in detection of rapidly growing mycobacteria from 0.7% with conventional liquid culture to 2.8%. The duration, both of liquid and solid

Recommendation 16: The CF Foundation and the ECFS recommend that all NTM isolates from individuals with CF should be identified to the species level, except for *M. intracellulare*, *M. avium* and *M. chimaera*, where identification can be limited to MAC and MABSC, which should be subspecies. ically important. Moreover, in the case of *M. abscessus*, the ability to identify isolates to the subspecies level (*M. a. abscessus*, *M. a. bolletii*, *M. a. massiliense*) may predict treatment response⁹⁷ and potentially permit targeted therapy.⁹⁸

Recommendation 18: The CF Foundation and the ECFS recommend that for MABSC, susceptibility testing should include at least clarithromycin, cefoxitin and amikacin (and preferably also tigecycline, imipenem, minocycline, moxifloxacin and linezolid).

Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis

Jerry A. Nick^{a,b}, Charles L. Daley^{a,b}, Patricia M. Lenhart-Pendergrass^{b,c}, and Rebecca M. Davidson^d

Purpose of review

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are challenging infections among people with cystic fibrosis (pwCF) as the source, modes of transmission, and best practices for diagnosis and treatment are not known. Investigators have defined aspects of NTM infection that are unique to the CF population, as well as features shared with other conditions at risk. This review describes recent advances in our understanding of NTM infection among pwCF.

Recent findings

The presence of dominant circulating clones of *Mycobacterium abscessus* within the CF community worldwide continue to be described, as well as pathogen phenotypes that could evoke greater environmental fitness and infectivity. The risk of direct or indirect transmission between pwCF remains an active focus of investigation, with divergent findings and conclusions reached in a site-specific fashion. Derived largely from studies in non-CF populations, new clinical guidelines are now available. A wide variety of agents are in preclinical development or early phase trials with promising findings, and new therapeutic targets have been identified as our understanding of the complex biology of NTM continues to expand.

Summary

Significant challenges remain in the fight against NTM, however, recent advances in our understanding of the genetics, epidemiology and pathophysiology of pulmonary NTM infection in pwCF are leading efforts to improve clinical care.

Keywords

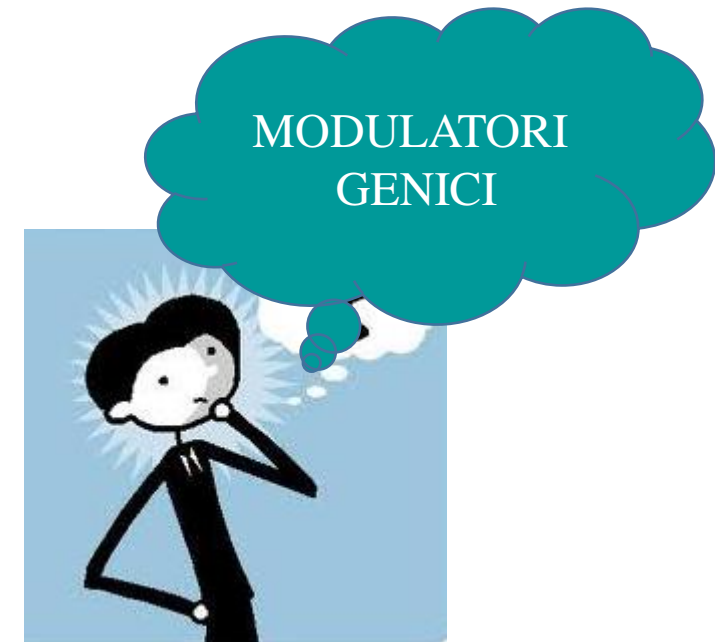
cystic fibrosis, epidemiology, genetics, nontuberculous mycobacteria, treatment

Registri Regno Unito e Registri Italiani

- prevalenza annuale media dell'1-7%

Registri Americani

- prevalenza annuale media del 14,2%



CHI CERCA....

...TROVA!!!

Gruppo professionale microbiologi

Questionario

“PROCESSAZIONE DEI CAMPIONE, IDENTIFICAZIONE ED ANTIBIOGRAMMA DEI MICOBATTERI NTM ”

Dati Anagrafici e Organizzativi

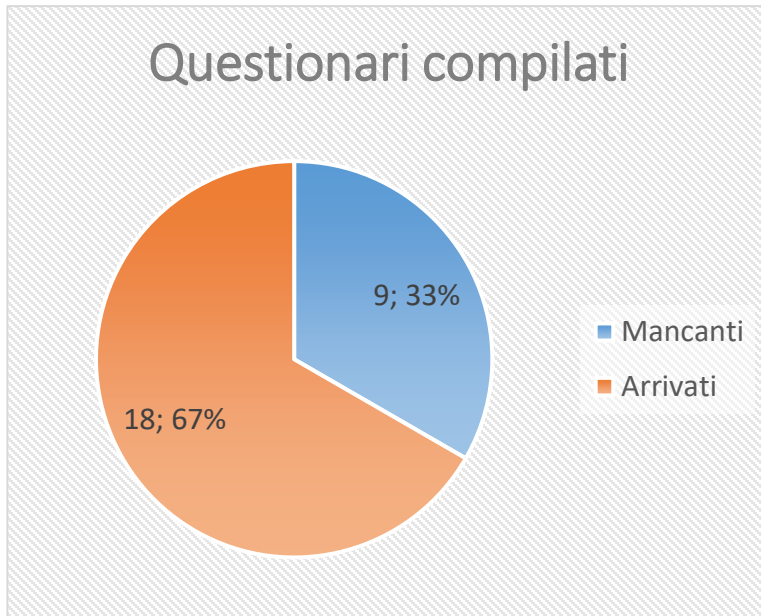
Ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del D.Lgs 196/2003, i suoi dati non saranno oggetto di diffusione alcuna e di comunicazione ad altri soggetti

PROCESSAZIONE DEI CAMPIONI MICROBIOLOGICI IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

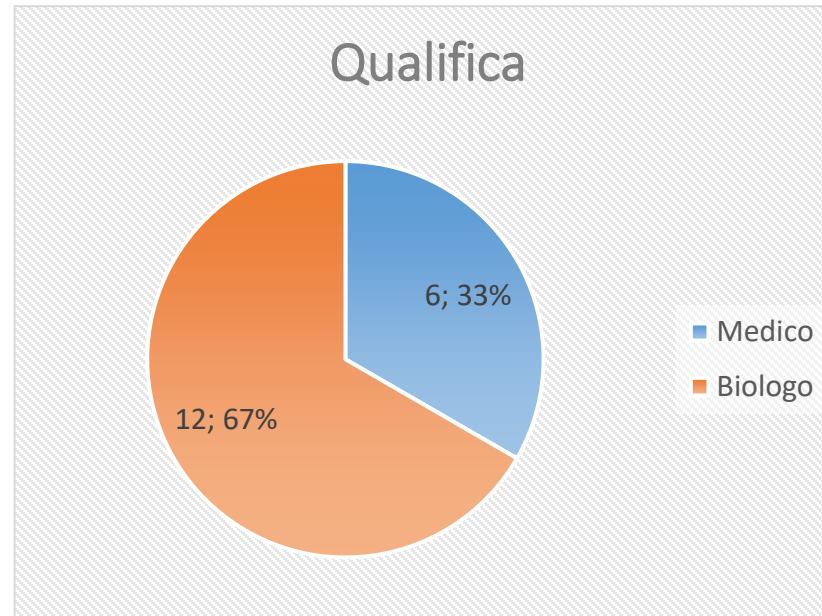
50 domande divise in quattro sezioni:

- **ORGANIZZAZIONE DEL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA**
- **MODALITA' DI PROCESSAZIONE DEI CAMPIONI FC**
- **MODALITA' DI REFERTAZIONE**
- **MICROORGANISMI TIPICI DELLA FIBROSI CISTICA (BCC, Micobatteri, Miceti filamentosi)**

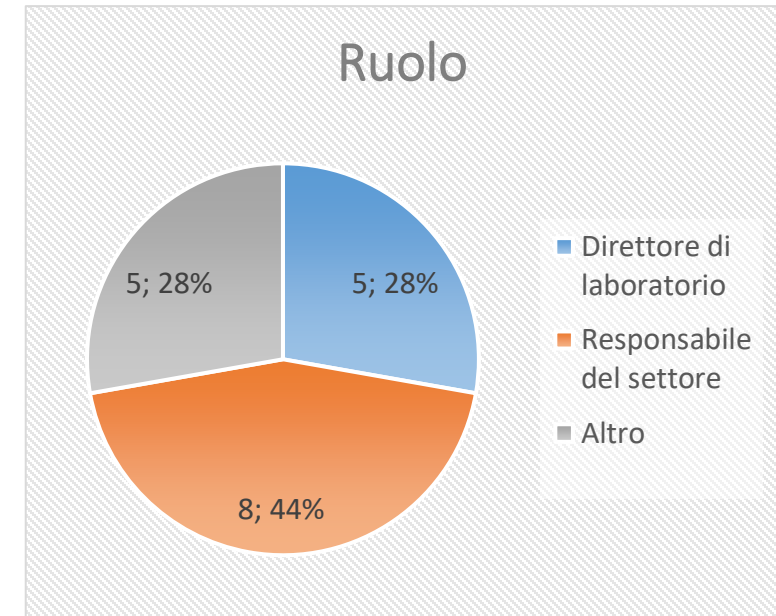
Compilazione del questionario (dati parziali)



18 (67%) DEI CENTRI
HA RISPOSTO AL
QUESTIONARIO



67% BIOLOGI



44% RESPONSABILE
DEL SETTORE

Questionario ancora in corso, lo trovate sul sito SIFC

Mail : daniela.dolce@meyer.it

Napoli, 23 ottobre 2021

ORGANIZZAZIONE DEL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA

- 12 (67%) dei laboratori ha una sezione specifica per la FC
- 11 (61%) dei laboratori ha almeno una persona che si occupa specificatamente di FC
- 16 (89%) segue le raccomandazioni
- 9 (50%) fa un report almeno annuale di FC
- TOTALE: 5503 pazienti (Pediatrici 1878-Adulti 2822)
- 9 (50%) processa più di 20 campioni alla settimana

**Il questionario
copre il 99% dei
pazienti
considerando i
dati del
Registro Italiano
2017-2018
(5533 pazienti)**

MODALITA' DI REFERTAZIONE

33. Ogni quanto vengono effettuati gli antibiogrammi?	SI	%
Sempre	13	72%
Ogni 3 mesi	2	11%
Ogni 6 mesi	1	5%
Al controllo generale (1 volta l'anno)	1	5%
Su richiesta del medico	2	11%

Ha davvero senso eseguire sempre gli antibiogrammi ?

- Sempre per MRSA e GRAM-
- Per MSSA al primo isolamento e poi a richiesta del medico.
- A SECONDA SE SONO CRONICI, NON CRONICI, TRAPIANTATI

CONCLUSIONE

Raccomandazioni seguite nei fondamentali ma ci sono delle disomogeneità date dall'organizzazione di ogni laboratorio

ASPETTI POSITIVI

- Raccomandazioni (89%)
- EUCAST (100%)
- Terreni specifici per FC (100%)
- Tempi di incubazione (61-72%)
- Antibigrammi differenziati (89%)
- Personale dedicato FC (61%)
- Controllo esterno di qualità (VEQ) 94%

ASPETTI DA MIGLIORARE

- Disomogeneità di alcuni aspetti di laboratorio
- Standardizzazione dei campioni
- Report di microbiologia (50%)
- Genotipizzazione (28%)

7.3. Clinical microbiology services and the CF MDT

- Typing methods and frequency of typing (i.e. how often the CF MDT should send samples for routine surveillance and when additional typing should be done due to suspicion of cross infection)
- Measurement of antipseudomonal antibodies where appropriate

S. Conway et al. / Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S3–S22

CONCLUSIONE

REMINDER

- Maggiore collaborazione con il clinico nelle richieste
- Maggiore aderenza alle raccomandazioni sia da parte del clinico che del microbiologo
- Standardizzazione dei campioni

TO DO

- Pubblicazione dei risultati del questionario
- Nuovo questionario sui micobatteri
- Corso di formazione per microbiologi FC in aggiornamento sia per i microbiologi dedicati ai lab FC sia laboratori di microbiologia generale che processano campioni FC