

Il referto batteriologico: un esempio di risposta al quesito clinico

F. Minetti^a, R. Bona^a, G. Calcagno^b, M. Bedo^c, C. Accinelli^a, S. Beruto^a, A.M. Campanella^a,
M. Pino^a, L. Reberto^a, I. Rezza^a

^a Dipartimento di Patologia Clinica, Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale San Paolo, ASL2, Savona

^b U.O. Malattie Infettive, Ospedale San Paolo, ASL2, Savona

^c U.O. Farmacia, Ospedale San Paolo, ASL2, Savona

Riassunto

Premesse. L'evoluzione della scienza medica, con lo sviluppo di nuove procedure diagnostiche, mediche e chirurgiche, consente a pazienti, un tempo destinati a prognosi infausta, di superare fasi anche assai critiche. In tali situazioni però il clinico si trova ad affrontare problematiche impegnative, soprattutto dal punto di vista infettivologico.

L'evoluzione di ceppi batterici sempre più resistenti è un fenomeno da monitorare costantemente, non solo per i risvolti clinici, ma anche per le implicazioni economiche legate all'aumentare dei giorni di degenza e quindi della spesa sanitaria. Essendo di primaria importanza una stretta collaborazione tra gli Specialisti coinvolti quotidianamente nelle problematiche, Farmacista, Microbiologo, Infettivologo, Direzione Sanitaria, nel nostro Ospedale sono stati predisposti: a) un Prontuario Terapeutico, dove la parte dedicata agli antibiotici è stata attentamente messa a punto con consulenza dell'Infettivologo; b) un report semestrale sugli isolamenti batterici effettuati e le relative resistenze; c) il referto microbiologico integrato con le note del Prontuario.

Metodi. Allo scopo di produrre un referto microbiologico "ragionato" l'apparecchio VITEK-2 (Biomérieux, Firenze), utilizzato per le identificazioni batteriche e gli antibiogrammi, è stato predisposto per trasferire sul referto le MIC, le raccomandazioni NCCLS richiamate dal sistema esperto, le note del Prontuario Ospedaliero dell'ASL2, elaborato dalla Commissione Terapeuti-

ca e relative agli antibiotici testati, e il costo della terapia antibiotica in base alla posologia media giornaliera del farmaco, secondo le indicazioni dell'U.O. Farmacia dell'ASL2.

Risultati. Si sono prodotti due tipi di referto: 1) per i pazienti interni è riportato il microrganismo isolato e il relativo antibiogramma, con le note del Prontuario Ospedaliero, la posologia media/die e il costo massimo giornaliero della terapia antibiotica. Per Stafilococchi ed Enterococchi compaiono le relative raccomandazioni NCCLS; 2) per i pazienti esterni con identificazione e antibiogramma sono riportate le raccomandazioni NCCLS per Stafilococchi ed Enterococchi. Per tutti i pazienti ogni antibiotico figura sia con l'indicazione qualitativa "Sensibile", "Intermedio", "Resistente", che con l'espressione quantitativa della relativa MIC espressa in mcg/ml.

Conclusioni. L'indicazione della MIC rappresenta un utile supporto nel follow-up dell'infezione batterica, permettendo l'eventuale correzione mirata della terapia. Le raccomandazioni NCCLS riportate sul referto costituiscono un'indicazione importante per il Clinico nella valutazione dell'antibiotico da utilizzare, nell'ottica della prevenzione dell'insorgenza della resistenza. Il Medico Ospedaliero ha, da questo referto, ulteriori vantaggi: avendo a disposizione anche le note del Prontuario Ospedaliero e il costo max/die della terapia antibiotica, può operare una scelta più oculata, valutando il rapporto costo/beneficio nell'ottica del contenimento della spesa sanitaria.

Summary

The bacteriological report: a model to answer the clinical question

Introduction. The evolution of the medical science, accompanied by new diagnostic, medical and surgical procedures, has allowed a greater number of patients,

once destined to unfavourable prognosis, to recover from very critical situations. On the other hand, clinicians must face nowadays with very complicated issues, mainly from the infectivological point of view.

The evolution of more and more resistant bacteriological strains must be constantly monitored, not only

for the clinical aspects, but also for the economical implications due to the increasing sanitary costs. In view of the fundamental importance of a strict collaboration inside the team of specialists daily involved in this matter, the following tools have been adopted in our hospital: a) the compilation of the Therapeutic Handbook, where the antibiotic section was carefully prepared with the support of experts on infectious diseases; b) the six-monthly report on statistical bacteria isolations and their relevant resistances; c) the microbiological report integrated with the remarks from the Therapeutic Handbook.

Methods. In order to produce an exhaustive microbiological report, the VITEK-2 instrument (Biomérieux, Florence, Italy) used for bacteria identification and antimicrobial susceptibility testing, has been set to transfer on its output sheets the MIC, the NCCLS recommendations recalled by the Expert system, the applicable remarks for antibiotics recalled from the Hospital Therapeutic Handbook, and the cost of the antibiotic therapy as a function of the daily posology.

Results. Two different kinds of output are now produced: 1) for hospital patients, the name of the isolated microorganism and its antibiogram are reported, together with the proper remarks from the Hospital Therapeutic Handbook, the posology and the maximum cost per day of antibiotic therapy. The NCCLS

recommendations are added just for Staphylococcus and Enterococcus; 2) for external patients, again the name of the isolated microorganism and its antimicrobial susceptibility testing are reported, with the NCCLS recommendations only for Staphylococcus and Enterococcus. For all patients every antibiotic is shown both with the qualitative mark "Susceptible", "Intermediate", "Resistant" and with the quantitative indication of the related MIC, expressed in mcg/ml. *Conclusion.* The MIC indication is a very useful support for the follow-up of the bacterial infection, since it allows any proper therapy correction that might become necessary. The NCCLS recommendations on the report represent an important tool for the clinician evaluating the most adequate antibiotic to use, taking in account the prevention of potentially arising resistance phenomena. In hospital, clinicians can take further advantages from such a report: the immediate availability of appropriate remarks from the Hospital Therapeutic Handbook and the prompt knowledge of the maximum antibiotic therapy cost per day may lead them to more comprehensive choices, evaluating the cost/benefit ratio also with the aim of reducing the sanitary expenses.

Key-words: Antibiotics, Resistances, Hospital Therapeutic Handbook, Sanitary Expenses.

Introduzione

L'evoluzione della medicina, con lo sviluppo di nuove procedure diagnostiche, mediche e chirurgiche, consente a pazienti, un tempo destinati a prognosi infuoste, di superare fasi anche assai critiche. La durata media di vita va prolungandosi sempre più nel tempo, ed aumenta percentualmente il numero degli anziani e degli immunocompromessi.

In tali situazioni quindi il Medico Ospedaliero e il Medico di Medicina Generale si trovano entrambi ad affrontare problematiche impegnative, soprattutto dal punto di vista infettivologico.

Occorre poi considerare come l'utilizzo dei preparati antibatterici negli Ospedali italiani risulti spesso inappropriato e non correlato alle reali necessità della loro somministrazione, ed altrettanto spesso la scelta del farmaco non appaia del tutto corretta, come non risulta idonea neppure la posologia^{1,2}.

Inoltre l'evoluzione di ceppi batterici sempre più resistenti è un fenomeno da monitorare costantemente, non solo per i risvolti clinici, ma anche per le implicazioni economiche legate all'aumentare dei giorni di degenza e quindi delle spese sanitarie: occorre infatti sottolineare che gli antifettivi costituiscono la classe di farmaci che grava maggiormente, in termini di costi, sulle casse ospedaliere, rappresentando nelle diverse realtà dal 20 al 50% della spesa totale per farmaci^{3,4}.

Per quanto riguarda la stretta valutazione farmaco-economica, un chemioterapico, per offrire valide ed adeguate credenziali, deve essere esaminato da vari punti di vista, come ad esempio la capacità di indurre resistenze, gli eventuali effetti collaterali che può provocare, le modalità con le quali deve essere somministrato, la maneggevolezza anche a domicilio, i costi sociali che permette di ridurre.

Per poter realizzare una politica di ottimizzazione circa l'utilizzo di questi farmaci è necessario conoscere a fondo le realtà prescrittive e microbiologiche di ogni singolo ospedale: è noto infatti come sia profondamente differente da ospedale a ospedale, ed anche da reparto a reparto, l'incidenza di resistenze batteriche.

In questo complesso scenario risulta di primaria importanza una stretta collaborazione tra le varie componenti deputate a mantenere sotto controllo e quindi ad intervenire sulle problematiche che quotidianamente si devono affrontare: per la buona riuscita di un progetto che si prefigga la razionalizzazione dell'uso degli antibiotici è necessaria quindi la stretta collaborazione tra Farmacista, Microbiologo, Infettivologo e Direzione Sanitaria.

Sulla base di queste considerazioni preliminari, si è ritenuto opportuno formare nell'anno 1997 presso l'Azienda Sanitaria Savonese ASL2, all'interno della Commissione Terapeutica, un gruppo di lavoro che si

occupasse dell'uso degli antibiotici.

Punto di partenza è stata l'analisi del consumo della spesa e la situazione epidemiologica: ciò ha permesso di evidenziare abitudini prescrittive non sempre corrette e adeguatamente motivate.

Alla luce di questi dati la Commissione, con la consulenza dell'Infettivologo, ha deliberato di escludere alcuni antibiotici dal Prontuario Terapeutico Ospedaliero e di inserirne altri su richiesta motivata per singolo paziente. Tali decisioni sono state prese alla luce del reale costo-beneficio e costo-efficacia di ogni singolo farmaco, tenendo in considerazione soprattutto l'eccessiva pressione selettiva che si era verificata negli anni precedenti su alcuni farmaci e che aveva inevitabilmente portato al moltiplicarsi di resistenze microbiologiche.

Le decisioni prese dalla Commissione sono state inserite in un libretto che è stato stampato e distribuito a tutti i Medici. Il Prontuario è stato comunque solo un punto di partenza nato dalla comune riflessione degli operatori sanitari per far crescere la qualità delle prescrizioni in termini scientifici e culturali, per costruire una cultura che non sia farmacocentrica, ma che collochi il farmaco nell'ambito di una equilibrata visione in cui abbiano posto la prevenzione e la riabilitazione.

Da quando la Microbiologia Ospedaliera ha migliorato l'aspetto tecnologico ed informatico, è stato possibile ampliare ulteriormente l'informazione che viene offerta ai clinici per meglio utilizzare il Prontuario Terapeutico Ospedaliero e per sensibilizzarli sulla comparsa di ceppi resistenti. Ogni sei mesi, infatti, viene inviato ai reparti un report degli isolamenti effettuati e delle resistenze riscontrate. Per "quotidianizzare" invece il rapporto con il Prontuario, si è ritenuto utile affiancare, direttamente sul referto microbiologico, le informazioni derivate dalle note NCCLS e dal Prontuario stesso.

Materiali e Metodi

Allo scopo di produrre un referto microbiologico "ragionato" l'apparecchio VITEK-2 (Biomérieux, Firenze), utilizzato per le identificazioni batteriche e gli antibiogrammi, è stato predisposto per trasferire sul referto le MIC, le raccomandazioni NCCLS richiamate dal sistema esperto inerenti a Stafilococchi ed Enterococchi, le note del Prontuario Ospedaliero dell'ASL2, elaborato dalla Commissione Terapeutica e relative agli antibiotici testati, ed il costo della terapia antibiotica in base alla posologia media giornaliera del farmaco, secondo le indicazioni dell'U.O. Farmacia dell'ASL2.

Risultati

Si sono prodotti due tipi di referto: 1) per i pazienti interni è riportato il microorganismo isolato e il relativo antibiogramma, con le note del Prontuario Ospedaliero, la posologia media/die ed il costo massimo giornaliero della terapia antibiotica. Per Stafilococchi ed Enterococchi vengono segnalate le raccomandazioni

NCCLS attivate, quando opportuno, dal sistema esperto (Tab. I e Tab. II); 2) per i pazienti esterni con identificazione ed antibiogramma sono riportate le raccomandazioni NCCLS per Stafilococchi ed Enterococchi eventualmente segnalate dal sistema esperto (Tab. III). Per tutti i pazienti ogni antibiotico figura sia con l'indicazione qualitativa "Sensibile", "Intermedio", "Resistente", che con l'espressione quantitativa della relativa MIC espressa in mcg/ml.

Discussione

La scelta dell'antibiototerapia è condizionata da due fattori: 1) la valutazione dell'eventuale resistenza del farmaco nei confronti del microorganismo responsabile dell'infezione; 2) l'applicazione del concetto di farmacoeconomia⁵, prendendo in considerazione i fattori che concorrono a determinare il rapporto costo/beneficio della terapia stessa⁶.

Il problema dell'aumento della resistenza suscita grande preoccupazione a livello internazionale: il Consiglio delle Comunità Europee lo ha evidenziato come una minaccia per la sanità pubblica, auspicando che nei vari Paesi della Comunità Europea si realizzi una politica comune e vengano adottate azioni concordate per promuovere e verificare l'uso degli antibiotici⁷.

Un referto microbiologico più completo può essere maggiormente proficuo nel perseguire una terapia ragionata: infatti l'indicazione della MIC rappresenta un utile supporto nel follow-up dell'infezione batterica, permettendo l'eventuale correzione mirata della terapia, e contemporaneamente le raccomandazioni NCCLS riportate sul referto costituiscono un'indicazione importante per il Clinico nella valutazione dell'antibiotico da utilizzare, nell'ottica della prevenzione dell'insorgenza della resistenza. Il Medico Ospedaliero ha, da questo referto, ulteriori vantaggi: avendo a disposizione anche le note del Prontuario Ospedaliero ed il costo max/die della terapia antibiotica, può operare una scelta più oculata, valutando il rapporto costo/beneficio nell'ottica del contenimento della spesa sanitaria.

Bibliografia

1. Davey P. Antibiotic policies. Economics and effectiveness from a UK perspective. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.2):83-7.
2. Bassetti D. Antibiototerapia: uno sguardo verso il 2000. *Antibiototerapia per la pratica* 1997; 8:3-4.
3. Raz R. The use of systemic antibiotics in 7 community hospitals in Northern Israel. *J Infect* 1998; 37:224-8.
4. Carbon C. Antibiotic usage: policy, clinical and pharmacoeconomic costumes. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.2):78-9.
5. Davey P. Pharmacoeconomics of Appropriate Antimicrobial Use. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:225-9.
6. Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, Amalfitano ME, Topal J, Bassetti D. Impact of an antimicrobial formulary and restriction policy in the largest hospital in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:295-9.
7. G.U. Comunità Europee n. 34/17 del 5/2/02.

Tabella I. Referto di paziente ricoverato con infezione urinaria da *S. epidermidis*.

.....
 II A.S.L. LIGURE - OSPEDALE SAN PAOLO - SAVONA
 LABORATORIO DI PATOLOGIA CLINICA
 DIRETTORE DOTT.SSA FRANCA MINETTI
 SIST. GESTIONE QUALITA' CERTIF. UNI EN ISO 9001-200 CERMET n° 2551 L-A

 0000220272

Nome del Paziente C E
 Data di nascita 02/08/1918 Sesso M
 Materiale URINA Data di prelievo 08/10/2005
 Reparto MEDICINA II UOMINI Sett.C
 Tipo di Esame URINOCOLTURA 1008818302

Commento all'Esame
 80.000 ufc/ml
 Microrganismo #1: *Staphylococcus epidermidis* (staepi)
 Antibiotics staepi(1)

			Pos. media die/ costo max die
Ciprofloxacina	>=8 R	vedi nota 9	
Clindamicina	>=8 R		1,8 gr. E 3,63
Eritromicina	>=8 R		
Gentamicina	4 S	Prima scelta	0,240 gr. E 2,34
Norfloxacina	>=16 R		
Oxacillina MIC	>=4 R		2 gr. E 2,57
Penicillina G	>=0,5 R		3/4 M/6-8h
Rifampicina	<=0,5 S		
Teicoplanina	8 S	vedi nota 5	0,4 gr. E 39,10
Tetraciclina	>=16 R		
Tobramicina	>=16 R		
Trimetoprim/Sulfam.	40 S	per os. 1,6; ev 4,8	E 0,23; E 19,62
Vancomicina	2 S	vedi nota 6	2 gr. E 17,60
Levofloxacin	>=8 R	vedi nota 4 os.0,5;par.0,5E	2,20; E 26,95
Oxacillina Screening	R		
Chinupristin/Dalfopr	<=0,25 S		
Nitrofurantoin	32 S		
Linezolid	2 S		
Moxifloxacin	>=8 R		

In base alle raccomandazioni NCCLS, gli stafilococchi resistenti all'oxacillina sono considerati resistenti a tutti i cephems, le combinazioni di inibitori beta-lattamici/beta-lattamasi, i carbapenemi e le penicilline.

A maggior completezza del referto, in accordo con la Commissione Terapeutica e la Farmacia, sono riportate le note del Prontuario Ospedaliero dell'ASL2 e la posologia media/die con costo max/die della terapia antibiotica.

LEGENDA:

a) c.b.= Carica Batterica

b) Prima della valutazione qualitativa (S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente) compare il dato espresso in mcg/ml relativo alla MIC (Minima Conc.Inibente)

1) Cefepime: può sostituire Carbapenemici, no monoterapia in infezioni gravi.

2) Ceftazidime: Pseudomonas in infezioni gravi + Aminoglicosidi.

3) Amikacina: microrganismi resistenti ad altri Aminoglicosidi.

4) Levofloxacina: polmoniti comunitarie e infezioni urinarie complicate.

5) Teicoplanina: inf.gravi Stafilococchi MR,JK, quando non si può usare l'analogo.

6) Vancomicina: inf.gravi S.aureus MR,S.epid., Enterococchi multi R,Clostridium.

7) Tiamfenicolo in idiosincrasie 1.5 g E 5,35

8) Equivale a Ceftizoxime 2/4 g

9) os.1g, par. 0.5g E1,17,E78,00; alte vie urin. os.0.5g, ev.1g E1,17;E78,00

Data di refertazione 12/10/2005

Il Responsabile.....
 (D.ssa BONA ROSALBA)

Tabella II. Referto di paziente ricoverato con infezione urinaria da E. faecalis.

.....
 II A.S.L. LIGURE - OSPEDALE SAN PAOLO - SAVONA
 LABORATORIO DI PATOLOGIA CLINICA
 DIRETTORE DOTT.SSA FRANCA MINETTI
 SIST. GESTIONE QUALITA' CERTIF. UNI EN ISO 9001-200 CERMET n° 2551 L-A

 0001149212

Nome del Paziente R M
 Data di nascita 17/05/1939 Sesso M
 Materiale URINA Data di prelievo 08/10/2005
 Reparto MEDICINA II UOMINI Sett.C
 Tipo di Esame URINOCOLTURA 1008807109

Commento all'Esame
 100.000 ufc/ml
 Microrganismo #1: Enterococcus faecalis (strfae)
 Antibiotics strfae(1)

			Pos. media die/ costo max die
Ampicillina	<=2 S		2 gr. E 1,18
Ciprofloxacina	1 S	vedi nota 9	
Clindamicina	>=8 R		1,8 gr. E 3,63
Eritromicina	>=8 R		
Norfloxacina	8 I		
Penicillina G	4 S		3/4 M/6-8h
Teicoplanina	<=0,5 S	vedi nota 5	0,4 gr. E 39,10
Tetraciclina	>=16 R		
Trimetoprim/Sulfam.	160 R	per os. 1,6; ev 4,8	E 0,23; E 19,62
Vancomicina	<=1 S	vedi nota 6	2 gr. E 17,60
Levofloxacina	2 S	vedi nota 4 os.0,5;par.0,5E	2,20; E 26,95
Gentamicin alta conc	SYN-R R		
Kanamicina alta conc	SYN-R R		
Streptomycin alta c.	SYN-R R		
Chinupristin/Dalfopr	8 R		
Nitrofurantoin	<=16 S		
Linezolid	2 S		

Per gli Aminoglicosidi ad alto livello: il risultato SYN-R indica che non è possibile la sinergia con gli agenti attivi sulle membrana cellulare
 In base alle raccomandazioni NCCLS, le cefalosporine, gli aminoglicosidi, la clindamicina e Trimeth-Sulfa vengono soppressi per l'enterococco.
 A maggior completezza del referto, in accordo con la Commissione Terapeutica e la Farmacia, sono riportate le note del Prontuario Ospedaliero dell'ASL2 e la posologia media/die con costo max/die della terapia antibiotica.

LEGENDA:

- a) c.b.= Carica Batterica
- b) Prima della valutazione qualitativa (S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente) compare il dato espresso in mcg/ml relativo alla MIC (Minima Conc.Inibente)
- 1) Cefepime: può sostituire Carbapenemici, no monoterapia in infezioni gravi.
- 2) Cefotaxime: Pseudomonas in infezioni gravi + Aminoglicosidi.
- 3) Amikacina: microrganismi resistenti ad altri Aminoglicosidi.
- 4) Levofloxacina: polmoniti comunitarie e infezioni urinarie complicate.
- 5) Teicoplanina: inf.gravi Stafilococchi MR,JK, quando non si può usare l'analogo.
- 6) Vancomicina: inf.gravi S.aureus MR,S.epid., Enterococchi multi R,Clostridium.
- 7) Tiamfenicolo in idiosincrasie 1.5 g E 5,35
- 8) Equivale a Cefprozime 2/4 g
- 9) os.1g, par. 0.5g E1,17,E78,00; alte vie urin. os.0.5g,ev.1g E1,17;E78,00

Data di refertazione 12/10/2005

Il Responsabile.....
(D.ssa BONA ROSALBA)

Tabella III. Referto di paziente proveniente da un centro prelievo esterno con infezione respiratoria.

.....
 II A.S.L. LIGURE - OSPEDALE SAN PAOLO - SAVONA
 LABORATORIO DI PATOLOGIA CLINICA
 DIRETTORE DOTT.SSA FRANCA MINETTI
 SIST. GESTIONE QUALITA' CERTIF. UNI EN ISO 9001-200 CERMET n°2551 L-A

 0000589320

Nome del Paziente	G A		
Data di nascita	20/03/1927	<i>Sesso</i>	M
Materiale	ESPETTORATO	<i>Data di prelievo</i>	10/10/2005
Reparto	C.P.OSPEDALIERO		
Tipo di Esame	ES.COLT. PER GERMI COM.E M		1010911301

Commento all'Esame

Microrganismo #1:	Staphylococcus aureus (staur)		
Microrganismo #2:	Serratia marcescens (sermar)		
Antibiotics	staur(1)	sermar(2)	
Amikacina		<=2	S
Amoxicillina/A.CLAV.		>=32	R
Ampicillina		>=32	R
Cefotaxime		<=1	S
Cefoxitina		16	I
Ceftazidime		<=1	S
Cefalotina		>=64	R
Ciprofloxacina	2	<=0,25	S
Clindamicina	<=0,25	S	
Eritromicina	<=0,25	S	
Gentamicina	<=0,5	S	
Imipenem		<=1	S
Acido Nalidixico		<=2	S
Netilmicina		<=1	S
Norfloxacina	>=16	R	<=0,5 S
Ofloxacina			<=0,25 S
Oxacillina MIC	0,5	S	
Penicillina G	>=0,5	R	
Piperacillina/tazoba			<=4 S
Rifampicina	<=0,5	S	
Teicoplanina	<=0,5	S	
Tetraciclina	<=1	S	
Ticarcillina			<=8 S
Ticarcillina/A.CLAV.			<=8 S
Tobramicina	<=1	S	<=1 S
Trimetoprim/Sulfam.	<=10	S	<=20 S
Vancomicina	<=1	S	
Levofloxacina	1	S	
Oxacillina Screening			S
Chinupristin/Dalfopr	<=0,25	S	
Nitrofurantoin	<=16	S	256 R
Linezolid	2	S	
Moxifloxacina	<=0,25	S	

In base alle raccomandazioni NCCLS, gli stafilococchi positivi alla beta-lattamasi sono considerati resistenti a tutte le penicilline.

LEGENDA:

- 1) c.b.= Carica Batterica
- 2) Prima della valutazione qualitativa (S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente) compare il dato espresso in mcg/ml relativo alla MIC (Minima Conc.Inibente)

Data di refertazione 12/10/2005

Il Responsabile.....
 (D.ssa BONA ROSALBA)