

## TEST DI SINERGIA *IN VITRO* TRA ANTIBIOTICI APPLICATO AGLI ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI: VALUTAZIONE DI UN CHECKERBOARD ASSAY

Reboli C.<sup>1,2</sup>, Chiarabini R.<sup>1</sup>, Gorrini C.<sup>1</sup>, Peroni I.<sup>1</sup>, Schiavo R.<sup>1</sup>, Zappavigna A.<sup>1</sup>, Confalonieri M.<sup>1</sup>, L.Pagani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> U.O. Microbiologia, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Microbiologia e Virologia, Dip. SCCDP, Unità di Microbiologia e Microbiologia Clinica, Università degli Studi di Pavia

### **Introduzione**

Le infezioni da Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) rappresentano un serio problema a livello mondiale a causa dell'elevato tasso di mortalità ad esse associato e la loro diffusione indica come prioritarie le attività riguardanti questa problematica. La multiresistenza di tali batteri riduce notevolmente le opzioni terapeutiche richiedendo terapie antibiotiche di associazione. Lo scopo di questa ricerca è stato quello di valutare un saggio con piastre da checkerboard modificato che potesse essere utilizzabile nella routine di un laboratorio di microbiologia al fine di rilevare la potenziale sinergia, l'indifferenza o l'antagonismo *in vitro* tra gli antibiotici nei confronti di ceppi di CPE di isolamento clinico. Un secondo obiettivo è stato quello di valutare la correlazione tra i dati ottenuti con i test di combinazione *in vitro* e l'*outcome* clinico, al fine di rivelare se alcune associazioni di determinati antibiotici fossero più efficaci.

### **Materiali e metodi**

Nello studio sono stati analizzati 48 ceppi di Enterobatteri produttori di carbapenemasi raccolti dal 01/01/2014 al 18/02/2016 e isolati da 42 emocolture, 2 drenaggi addominali e 4 ferite chirurgiche. Per la valutazione della potenziale sinergia, indifferenza o antagonismo, è stato impiegato un saggio checkerboard sviluppato presso l'Università degli Studi di Siena e recentemente brevettato (Brevetto N:0001419323, 26 Nov. 2015) che ha permesso di testare su di un'unica piastra diverse combinazioni a 2 o 3 farmaci.

### **Risultati**

I dati ottenuti nello studio hanno evidenziato sinergia per tutte le combinazioni a 3 antibiotici saggiati; tra le associazioni a 2 antibiotici quelle che comprendevano il meropenem o la colistina hanno mostrato i migliori dati di sinergia. In particolare, l'associazione colistina più rifampicina ha mostrato sinergia nel 95,83% dei ceppi in esame; meropenem più colistina e colistina più tigeciclina nel 60,41% e meropenem più gentamicina nel 58,33% degli isolati. Le combinazioni per cui è stata dimostrata una maggiore attività antagonista sono state tigeciclina più rifampicina e meropenem più tigeciclina. Confrontando i risultati ottenuti *in vitro* per gli isolati invasivi provenienti dai reparti di Anestesia-Rianimazione e Medicina Interna Subintensiva e le informazioni cliniche in merito alle terapie antibiotiche utilizzate *in vivo*, è stato rilevato che le combinazioni che includevano il meropenem nella strategia terapeutica erano associate ad una sopravvivenza maggiore.

### **Conclusioni**

Lo studio ha evidenziato che il test modificato potrebbe costituire un valore aggiunto ai test di sinergia *in vitro* utilizzabili nella routine dei laboratori di microbiologia e che saggiando più combinazioni di antibiotici su una sola piastra vi sia un risparmio di materiale utilizzato e tempo. La ricerca, in accordo con quanto riportato da altri Autori, ha inoltre confermato i benefici delle terapie che includano due o tre antibiotici nei pazienti con infezione da Enterobatteri produttori di carbapenemasi.