

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.

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 microrganismo 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 microrganismo 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".

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 μ g/ml – alone di inibizione \geq 50 mm)** in modo da non rendere mai applicabile, per quella combinazione microrganismo/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

Tabella 1: Principali combinazioni organismo/antibiotico per le quali non è prevista la categoria "S"

Appare evidente come il microrganismo per il quale questa modalità interpretativa riveste la maggiore rilevanza sia rappresentato da *Pseudomonas aeruginosa*. Anche gli isolati "wild type" infatti devono essere refertati come "I" "Sensibile, aumentata esposizione" nei confronti di buona parte dei farmaci utilizzabili, con la sola eccezione di: meropenem, colistina, aminoglicosidi (questi ultimi da somministrare in associazione ad altri farmaci attivi in caso di infezioni sistemiche) e delle nuove molecole per Gram-negativi MDR (ceftazidime-avibactam, ceftolozano-tazobactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam e cefiderocol).

La decisione di mantenere nei referti il simbolo "I" è stata adottata da EUCAST per non creare problemi difficilmente risolvibili in tempi brevi alle ditte fornitrici di LIS e sistemi automatizzati. Ciò nonostante, per contenere il rischio di un abuso di meropenem, elemento particolarmente rilevante in un contesto epidemiologico come quello italiano, 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.

Fonti:

- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 1 Jan. 2022. <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. To clinical colleagues: On recent changes in clinical microbiology susceptibility reports -new interpretation of susceptibility categories S, I and R. 2021. <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Redefining susceptibility testing categories S, I and R. 2019. <http://www.eucast.org>.

Questo documento è stato elaborato da **Simone Ambretti** e condiviso dai componenti del **CoSA** (Francesco Luzzaro, Gioconda Brigante, Nicoletta Corbo, Tommaso Giani, Roberta Migliavacca, Mario Sarti, Claudio Scarparo, Teresa Spanu) e del **GLACSA** (Mario Sarti, Fabio Arena, Giulia De Angelis, Floriana Campanile, Floriana Gona, Luigi Principe, Claudia Venturelli, Chiara Vismara)