

EUCAST: storia, filosofia, prospettive

EUCAST: history, philosophy and prospects

Summary

Several different guidelines for antimicrobial susceptibility testing are used in European countries, often with different MIC breakpoints dividing organisms into categories of susceptibility. There are six national committees in Europe defining antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints used for categorizing bacteria and fungi into susceptible, intermediate, and resistant. The different national committees have certainly influenced one another, but until recently, there has been no formal attempt to harmonize their output. To achieve harmonization of antimicrobial breakpoints, the six national committees have organised themselves in EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), convened and financed by ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*). The European harmonization process now seems well on its way. However, for the process to be successful, antimicrobial MIC breakpoints need to be implemented and the really success of this process will be in the hands of European microbiologists.

Camporese A. EUCAST: history, philosophy and prospects. *Trends Med* 2010; 10 (4):215-219.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:

EUCAST
ESCMID
Breakpoints
Susceptibility testing

Premesse

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) è un Organismo originatosi dodici anni fa nell'ambito dell'ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) con l'iniziale intento di armonizzare i *breakpoints* utilizzati nei diversi Paesi europei^{1,2}.

In Europa, infatti, a partire dagli anni '60 sono stati costituiti diversi comitati nazionali che si sono occupati di definire i *breakpoints* clinici da utilizzare (tabella 1), mentre in altri Paesi, e tra questi anche l'Italia, non essendo di fatto mai esistito un comitato nazionale per la definizione e la standardizzazione dei metodi per misurare la sensibilità agli antimicrobici, ci si è sempre affidati fino ad oggi all'americano CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), versione recente del

NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*)^{3,4}. Ciò ha effettivamente prodotto negli anni diverse linee guida per la gestione dei test di sensibilità, con uno scarso coordinamento tra i diversi Organismi europei e americano, creando così talora atteggiamenti molto differenti nel considerare i livelli di sensibilità dei diversi microrganismi (tabella 2).

La conseguenza, singolare quanto al tempo stesso critica, è che il livello di sensibilità di un microrganismo per un determinato antimicrobico può essere considerato in modo diverso a seconda delle linee guida adottate nel Paese nel quale è stato isolato e testato^{1,2}. Non solo, ma questa differente valutazione dei *breakpoints* ha generato (e genera) giocoforza delle differenze nella valutazione epidemiologica delle resistenze tra Paesi diversi.

 **Alessandro Camporese**
SOC di Microbiologia e Virologia
Azienda S.Maria degli Angeli
Via Montereale, 24
33170 Pordenone
Tel. 0434/399247
alessandro.camporese@aopn.fvg.it

EUCAST: principali obiettivi

Ciò premesso, EUCAST nasce nel 1997 proprio con l'intento esplicito di armonizzare le difformità interpretative prodotte dai diversi comitati europei, e con l'obiettivo di raggiungere un modo uniforme di valutare i livelli dei *breakpoints* clinici, e con essi il livello di sensibilità ai farmaci antimicrobici¹⁻³. Come si è detto, EUCAST è stato istituito da ESCMID e dai comitati nazionali esistenti in Europa, che ne finanziano l'attività insieme all'Unione Europea e ad altri Organismi sovranazionali, quali ad esempio l'*European Centre for Disease Prevention & Control* (ECDC) e il *Directorate General for Health and Consumer Affairs of the EU*⁴. Gli obiettivi di EUCAST, oltre alla già citata volontà di identificare le differenze esistenti nella valutazione dei *breakpoints* in Europa, armonizzandone i livelli, sono principalmente orientati a

Tabella 2. Diversi *breakpoints* interpretativi per le *Enterobacteriaceae* versus cefotaxime espressi dai sei comitati nazionali presenti in Europa e CLSI.

<i>Enterobacteriaceae</i> versus cefotaxime	S _≤ /R _≥
BSAC Regno Unito	1/1
CA-SFM Francia	4/32
CRG Olanda	4/8
DIN Germania	2/8
CLSI U.S.A.	8/32
NWGA Norvegia	1/2
SRGA Svezia	0.5/1

creare un *network* di professionisti nel campo dell'infettivologia e dell'industria del farmaco e dei diagnostici in grado di lavorare con questo impegno¹.

Non solo, ma EUCAST si impegna a incoraggiare e implementare programmi di controllo di qualità, anche promuovendo la diffusione di linee guida e documenti che promuovano la standardizzazione dei metodi per l'esecuzione e l'interpretazione dei test di sensibilità, lavorando d'intesa con gli organismi al di fuori dell'Europa, come ad esempio il CLSI, e promuovendo progetti di miglioramento e formazione dedicati ad ottenere una migliore qualità del risultato analitico¹.

Tabella 1. I sei comitati nazionali per i *breakpoints* già esistenti in Europa prima dell'istituzione di EUCAST.

Comitati	Paese
BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy)	Regno Unito
CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie)	Francia
CRG (Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen)	Olanda
DIN (Deutsches Institut für Normung)	Germania
NWGA (Norwegian Working Group on Antimicrobials)	Norvegia
SRGA (Swedish Reference Group of Antibiotics)	Svezia

EUCAST: il contesto organizzativo

Nel suo contesto organizzativo, EUCAST prevede un comitato generale (*General Committee*), che sovrintende le attività del comitato esecutivo (*Steering Committee*), il vero organo decisionale di EUCAST, che ha anche il compito di consultare gli esperti nel campo delle malattie infettive e dell'industria. Esistono poi dei sotto-comitati con funzioni

specifiche e un *network* consultivo di cui fanno parte le industrie del farmaco e dei diagnostici¹⁻³.

I sottocomitati attualmente attivi sono quello dedicato ai test di sensibilità agli antifungini, quello dedicato ai batteri anaerobi e quello dedicato alla stesura delle regole interpretative¹.

Il comitato esecutivo è composto da tre membri con funzione direzionale, derivati dal comitato generale, ovvero il *chairman*, il segretario scientifico e il coordinatore dei dati clinici.

Fanno parte del comitato anche i rappresentanti dei sei comitati nazionali (tabella 1) di cui si è detto, e due rappresentanti a rotazione del comitato generale¹. Il comitato generale, oltre che dal *chairman*, dal segretario scientifico e dal coordinatore dei dati clinici, componenti che condivide con il comitato esecutivo, è composto da membri designati dalle organizzazioni sanitarie dei diversi Paesi Europei e da un rappresentante di ciascuna delle due società scientifiche più rappresentative nel panorama europeo dell'infettivologia (*International Society of Chemotherapy e Federation of European Societies for Chemotherapy and for Infections*). Tutte le decisioni del comitato esecutivo devono passare attraverso il vaglio finale del comitato generale che si riunisce una volta all'anno in occasione dell'ECCMID (*European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*).

EUCAST interagisce strettamente con altre organizzazioni europee: tra queste, ovviamente, come si è già detto, ESCMID ha un ruolo prioritario, in quanto è da ESCMID che nasce l'idea di costituire EUCAST¹. ESCMID, inoltre, ne finanzia le attività, oltre ai contributi messi a disposizione dall'Unione Europea, dal-

l'*European Centre for Disease Prevention & Control* (ECDC), e dall'EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*). Di particolare rilievo sono, inoltre, le strette interazioni create tra EUCAST e l'Agenzia Europea del Farmaco, l'EMA (*European Medicines Agency*)⁵. Tra i due Organismi è stata, infatti, sviluppata una specifica procedura operativa standard (SOP) nella quale è stato formalmente previsto che EUCAST svolga le funzioni di comitato per i *breakpoints* dell'EMA, configurando così un rapporto di tipo "politico", capace di pesare concretamente nei confronti delle aziende produttrici di antibiotici e dei sistemi diagnostici^{1,3,5}.

Questo ruolo, infatti, non solo prevede che EUCAST definisca i *breakpoints* per i farmaci di nuova introduzione, ma prevede altresì che i *breakpoints* così definiti siano gli unici introdotti nella scheda tecnica dei farmaci in vendita sul territorio europeo^{1-3,5}. Tale rapporto tra EUCAST ed EMA è, dunque, totalmente diverso, ed evidentemente ben più solido e proficuo, di quanto avviene in America tra CLSI e FDA (*Food and Drug Administration*), Organismi fra i quali, in realtà, non esiste di fatto alcun accordo, e i cui rapporti sono spesso assai difficili o addirittura conflittuali.

EUCAST e CLSI a confronto

Se si confrontano l'europeo EUCAST e l'americano CLSI, l'Organismo americano deputato a definire i *breakpoints* clinici, al quale fino ad oggi si sono riferiti diversi Paesi Europei sprovvisti di un comitato nazionale, quali ad esempio l'Italia, essi differiscono in maniera piuttosto sostanziale, sia per quanto concer-

ne il loro impianto generale, sia per l'organizzazione, le funzioni e i ruoli^{1,3}.

Nella tabella 3 sono riassunti alcuni particolari che contraddistinguono i due organismi di controllo, per meglio pesare le differenze esistenti¹.

Tra le differenze maggiori da rilevare, appare evidente, ad esempio, il ruolo preponderante dell'industria nell'ambito del CLSI, assolutamente marginale invece, e a carattere prevalentemente consultivo, in EUCAST, organismo che nasce viceversa soprattutto dall'iniziativa di professionisti del settore. Un'altra caratteristica che differenzia in modo sostanziale i due Organismi è la totale gratuità e disponibilità della documentazione di EUCAST, mentre CLSI mette a disposizione i documenti prodotti solo a pagamento. Inoltre, EUCAST garantisce un aggiornamento costante dei dati, a tutto vantaggio della concreta fruibilità dal punto di vista clinico e terapeutico di eventuali modifiche a carico dei *breakpoints*. Ma la vera novità di EUCAST rispetto a CLSI è forse la filosofia con la quale vengono inquadrati i microrganismi, in base non solo alla definizione dei *breakpoints* clinici, ma anche di un secondo tipo di valori-soglia, ovvero i così detti cut-off epidemiologici¹⁻⁴.

Tutti siamo da tempo abituati ad utilizzare, infatti, i *breakpoints* clinici nell'attività quotidiana del laboratorio di microbiologia clinica, per fornire informazioni utili ai fini della terapia, prevedendone un esito favorevole (sensibilità), o sfavorevole (resistenza).

Il nuovo concetto di cut-off epidemiologico, invece, definisce anche un nuovo elemento di valutazione della popolazione microbica, volto a misurare in

modo più sensibile e precoce lo sviluppo di un meccanismo di resistenza^{1,4}.

Mentre i *breakpoints* clinici di un determinato antibiotico nei confronti di un particolare patogeno comprendono di regola due valori-soglia (il *breakpoint* della sensibilità e quello della resistenza), che separano le tre convenzionali categorie “sensibile” (S), “intermedio” (I) e “resistente” (R), i cut-off epidemiologici prevedono un unico valore soglia che separa i microrganismi così detti *wild-type* (WT), che non hanno mai acquisito meccanismi di resistenza all'antibiotico in questione, dai microrganismi non *wild-type* (NWT), che hanno invece acquisito meccanismi di resistenza (a prescindere dal fatto che essi siano più o meno clini-

camente significativi) all'antibiotico in questione^{1,4}.

Mentre in particolari circostanze i *breakpoints* clinici potranno subire delle modificazioni, in nessuna circostanza ciò potrà avvenire per i cut-off epidemiologici, che restano stabili nel tempo.

Conclusioni

D'ora in avanti è lecito ritenere ragionevolmente che tutto ciò che riguarda la valutazione di laboratorio della sensibilità agli antibiotici (procedure, *breakpoints*, regole esperte) farà capo, in Europa, all'EUCAST e non più a CLSI³.

Già le aziende produttrici dei principali sistemi automatizzati per la determinazione della sen-

sibilità agli antibiotici si stanno muovendo in questa direzione, e c'è ormai una volontà condivisa da parte delle principali società scientifiche europee a utilizzare ovunque le linee guida europee a partire dal 2011.

D'altro canto, EUCAST appare oggi come l'organismo che in Europa sembra mettere d'accordo un po' tutti, dai professionisti del settore, ai comitati nazionali preesistenti, alle principali società scientifiche, ai rappresentanti dell'industria farmaceutica e dei diagnostici, mentre al tempo stesso esiste il concreto impegno a sostenerne le attività da parte dei principali Enti e Organismi che costituiscono il fulcro della sanità in Europa, primi fra tutti ECDC ed EMEA¹⁻³.

Tabella 3. Principali differenze tra EUCAST e CLSI.

EUCAST	CLSI
Fondato da ESCMID, ECDC e dai comitati nazionali per i <i>breakpoints</i>	Fondato dall'industria
I comitati sono rappresentativi dei comitati nazionali e delle diverse professionalità	I comitati sono costituiti da membri che provengono dalle professioni, dall'industria, dal mondo scientifico e dalle autorità di controllo
L'industria ha un ruolo di consulenza	L'industria influenza in modo sostanziale il livello decisionale
Le decisioni dei comitati sono assunte per <i>consensus</i>	Le decisioni sono assunte tramite voto a maggioranza
EUCAST è considerato ufficialmente il comitato per i <i>breakpoint</i> dell'EMEA	FDA determina i <i>breakpoints</i>
EUCAST definisce i <i>breakpoints</i> clinici e i cut-off epidemiologici	CLSI definisce i <i>breakpoints</i> clinici
EUCAST prevede una revisione sistematica dei <i>breakpoints</i>	CLSI non prevede una revisione sistematica dei <i>breakpoints</i>
EUCAST prevede 5 <i>meetings</i> annuali	CLSI prevede 2 <i>meetings</i> annuali
Tutti i documenti sui razionali e sulle decisioni clinico-sperimentali sono disponibili <i>online</i>	I documenti sui razionali e sulle decisioni clinico-sperimentali non sono disponibili
Tutta la documentazione prodotta è disponibile e gratuita	Tutta la documentazione prodotta è a pagamento

Tutto ciò premesso, è auspicabile (e anche probabile, in ragione di un comune interesse) che si stabilisca anche un confronto attivo e una progressiva armonizzazione fra le scelte di EUCAST e CLSI, a tutto vantaggio di una valutazione più omogenea dei livelli di sensibilità e della valutazione dei contesti epidemiologici a livello mondiale.

Nel frattempo, alcuni Paesi Europei sono già partiti con l'applicazione delle nuove linee guida tracciate da EUCAST, mentre al-

tri, tra i quali l'Italia, si dibattono ancora nel tentativo di creare un loro comitato nazionale che dovrebbe avere il compito di implementare l'applicazione delle nuove linee guida europee e di gestire, se necessario, la formazione degli Operatori del settore e la condivisione di metodi e regole³.

In attesa che tutti i microbiologi d'Europa, oggi in possesso di uno strumento davvero efficace e condiviso per rendere omogenei i parametri di valutazione

della sensibilità, riescano finalmente a parlare "una medesima lingua", è auspicabile che gruppi omogenei di professionisti si attivino da subito, attraverso processi di *knowledge management*, condividendo percorsi idonei a coinvolgere tutte le professionalità che operano in microbiologia, al fine di garantire da subito la conoscenza delle più significative novità introdotte con le nuove linee guida europee, per garantire una partenza davvero efficace dell'intero sistema. **TiM**

Bibliografia

1. <http://www.eucast.org> (Accessed May 2010).
2. **Brown D, MacGowan A.** Harmonization of antimicrobial susceptibility testing breakpoints in Europe: implications for reporting intermediate susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:183-185.
3. **Varaldo PE.** Valutazione di laboratorio della sensibilità agli antibiotici: il ruolo dell'EUCAST. www.iss.it (Accessed May 2010).
4. **Kahlmeter G, Brown DFJ, Goldstein FW, et al.** European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:145-148.
5. **EMEA 2007.** Harmonisation of European Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoints Determined by EMEA/CHMP and EUCAST. www.emea.europa.eu (Accessed May 2010).

