

EUCAST – Son Güncellemeler

Doç. Dr. Onur KARATUNA

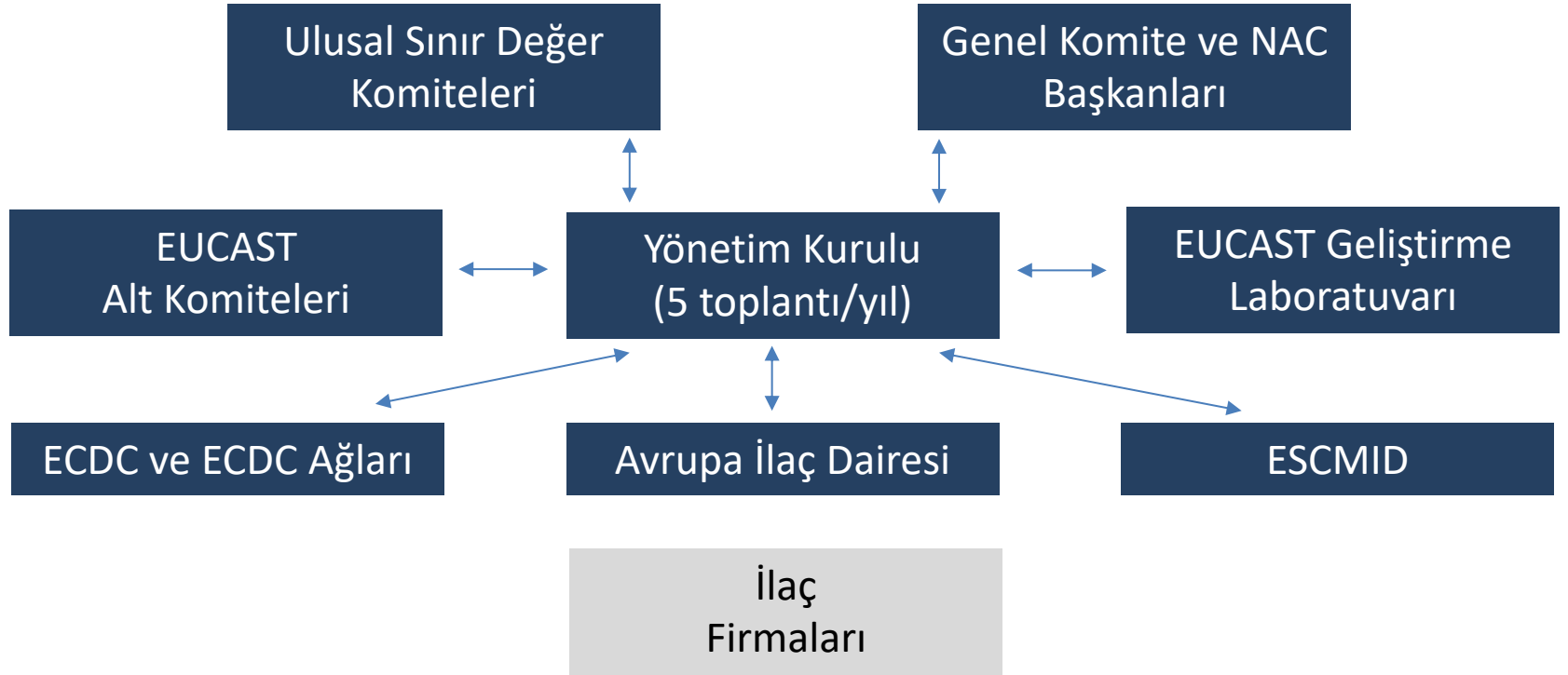
EUCAST Geliştirme Laboratuvarı
Växjö, İsveç

Sunum Planı

- EUCAST – organizasyon, hedefler
- Sınır değerleri belirlenen yeni antibiyotikler
- Güncel konsültasyonlar
- EUCAST Klinik Sınır Değer Tabloları 2021 sürümü için beklenen değişiklikler
- EUCAST - devam eden projeler
- Duyarlılık kategorilerinin (S, I ve R) yeni tanımları
- Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

EUCAST

Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi



EUCAST Alt Komiteleri

Sürekli alt komiteler

- Antifungal duyarlılık testleri
- Veterinerlik duyarlılık testleri
- Antimikobakteriyel duyarlılık testleri

Geçici alt komiteler

- Doğal direnç ve uzman kurallar
- MİK dağılımları ve ECOFF değerleri
- Disk içeriği (potensi) ve QC kriterleri geliştirmek için CLSI ile ortak çalışma grubu
- WGS ve fenotipik duyarlılık testleri arasındaki ilişki
- Anaerob bakteriler için ADT
- Direnç mekanizmalarının belirlenmesi
- Polimiksinler için sınır değer ve yöntem belirlenmesi (CLSI ile ortak)

EUCAST Hedefler

- Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (ESCMID) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) çatısı altında, antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinin geliştirilmesi ve antibiyotik sınır değerlerinin belirlenmesi konularında uzman kişilerden oluşan EUCAST'ı oluşturmak,
- Antibiyotik direncinin sürveyansı için Avrupa İlaç Dairesi (EMA) ve ECDC ile sıkı işbirliği içerisinde Avrupa klinik sınır değerlerini ve epidemiyolojik cut-off değerlerini belirlemek, gözden geçirmek ve düzeltmek/değiştirmek,
- Avrupa'da kullanılan antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinin geliştirilmesine ve standardize edilmesine destek vermek,
- Antibiyotik duyarlılık testleri için kalite güvencesine destekte bulunmak,
- Antibiyotik duyarlılık testleri için eğitim ve öğretim desteğinde bulunmak,
- ECDC ve diğeri Avrupa Birliğı sağık kurumlarına antibiyotik duyarlılık testleri ve halk sağığı için önemli direnç belirteçlerinin belirlenmesi konularında danışmanlık yapmak,
- Antibiyotik duyarlılık testleri ve/veya insan patojenlerinde antibiyotik direnç epidemiyolojisi konularında uluslararası gruplar, ECDC ve diğeri Avrupa Birliğı sağık kurumları ile işbirliğinde bulunmak,
- Klinik sınır değeri ve antibiyotik duyarlılık testleri için uluslararası uzlaşısı sağılanması için çalışmak.

EUCAST Hedefler

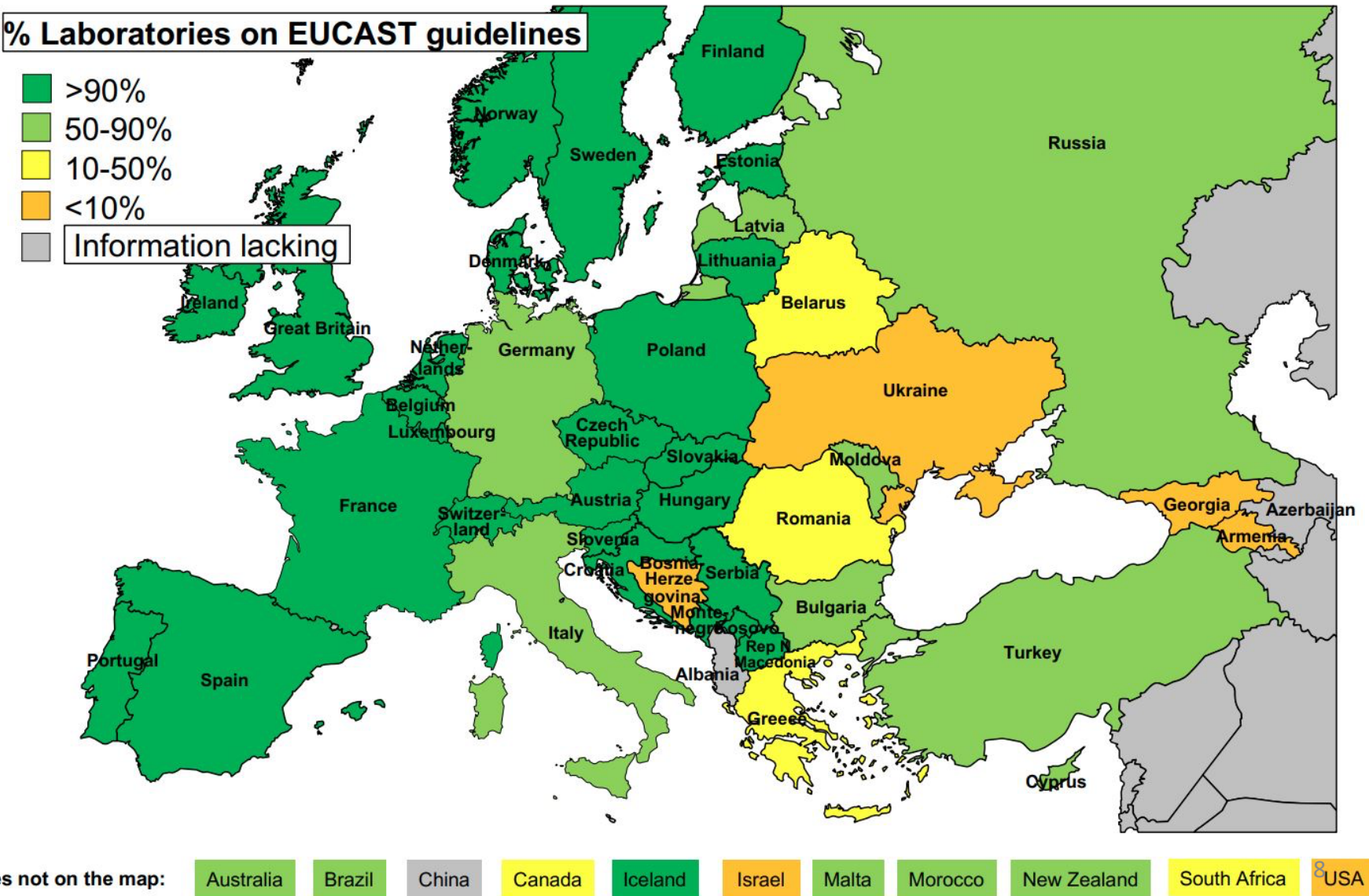
- Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (ESCMID) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) çatısı altında, antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinin geliştirilmesi ve antibiyotik sınır değerlerinin belirlenmesi konularında uzman kişilerden
 - Avrupa'da antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu
 - Avrupa'da kullanılan antibiyotik sınır değerleri arasında uyum sağlanması
 - Yeni antibiyotikler için EMA ile birlikte sınır değerlerin belirlenmesi
 - Farklı Avrupa kurumlarına (EMA, ECDC, EFSA...) danışmanlıkta bulunmak
 - Kalite güvencesine destekte bulunmak
 - Uluslararası uzlaşa sağlanması için çalışmak
- Klinik sınır değerler ve antibiyotik duyarlılık testleri için uluslararası uzlaşa sağlanması için çalışmak.

2002 yılı öncesinde Avrupa'da 7 farklı ADT standardı kullanılıyordu

- BSAC (İngiltere)
- CA-SFM (Fransa)
- CRG (Hollanda)
- DIN (Almanya)
- NWGA (Norveç)
- SRGA (İsveç)
- NCCLS (CLSI) (ABD)

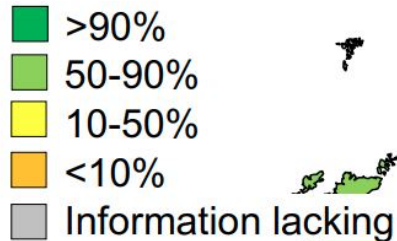
- 6 Avrupa standardı tek bir sistem altında birleşti ve CLSI devre dışı kaldı.
- 2020 yılından itibaren ECDC sadece EUCAST sınır değerleri ve yöntemleri ile üretilen verileri kabul etmeye başladı.

Implementation of EUCAST breakpoints/guidelines, November 2020



Disk diffusion as main AST method, November 2020

% Laboratories on disk diffusion as main method

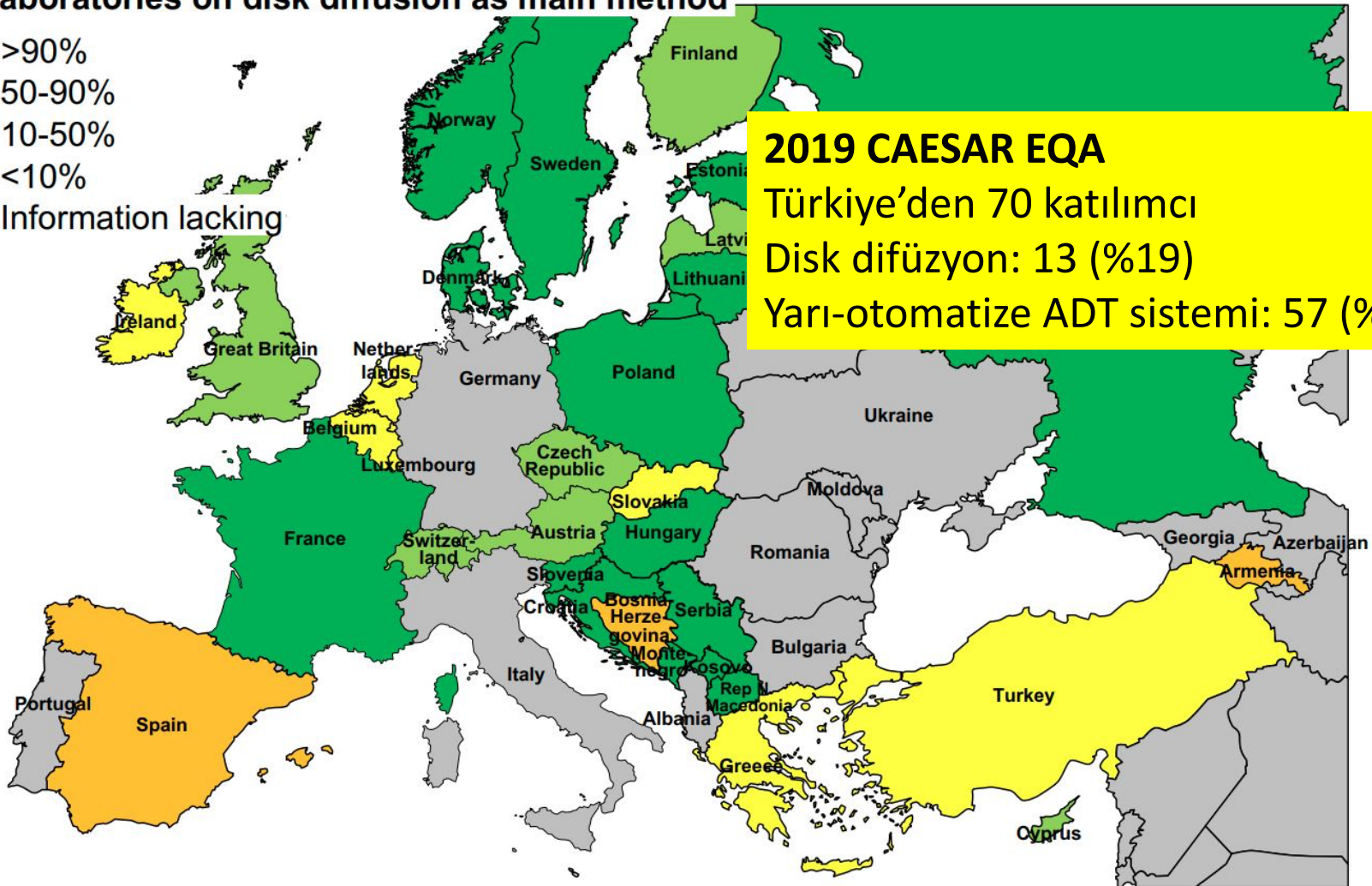


2019 CAESAR EQA

Türkiye'den 70 katılımcı

Disk difüzyon: 13 (%19)

Yarı-otomatize ADT sistemi: 57 (%81)



Other countries:

Australia

Brazil

China

Canada

Iceland

Israel

Malta

Morocco

New Zealand

South Africa

USA

Yeni antibiyotikler (2020)

EMA onayı almış, sınır değerleri belirlenmiş

- Meropenem-vaborbaktam (Melinta)
 - cUTI, cIAI, HAP/VAP
- Eravasiklin (Tetraphase)
 - cIAI
- Imipenem-relebaktam (Merck)
 - cIAI ve kısıtlı tedavi olanağı bulunan HAP/VAP olguları
- Delafloksasin (Menarini)
 - cSSI (onaylandı)
 - CAP (onay süreci devam ediyor)
- Lefamulin (Nabriva)
 - CAP

Yeni antibiyotikler – geçici olarak geri çekilenler

- Plazomisin

- Yeni aminoglikozidler arasında. İntravenöz antibiyotik. Bazı aminoglikozid direnç mekanizmalarından etkilenmiyor.
- EUCAST tarafından sınır değerler belirlendi ama süreç durduruldu.

- Omadasiklin

- Yeni tetrasiklinler arasında. Oral kullanımı mümkün. Bazı tetrasiklin direnç mekanizmalarından etkilenmiyor.
- EUCAST tarafından sınır değerler belirlendi ama süreç durduruldu.

2020 Klinik Sınır Değer Tabloları (v. 10.0)

Düzeltilme: *Enterobacterales* için listelenen imipenem-relebaktam sınır değerlerinin “*Morganellaceae* hariç” olduğu belirtilmemiş

Ek: Temosilin sınır değerleri ve ADT yöntemi (21 Nisan 2020)

Ek: Sefiderokol sınır değerleri ve ADT yöntemi (21 Nisan 2020)

Ek: *H. influenzae* için seftolozan-tazobaktam zon çapı sınır değerleri (16 Haziran 2020)

EUCAST Konsültasyonları

Güncel konsültasyonlar

- Fosfomisin sınır değerlerinde değişiklik (30 Kasım 2020'ye dek)
- Florokinolon sınır değerlerinde ayarlama (*Campylobacter*, korinebakteriler, *Bacillus*)
- *Achromobacter xylosoxidans* – ADT yöntemi ve sınır değer önerisi
- Menenjitte sınır değerler – EUCAST'ın önerdiği değişiklikler
- *Bacillus* spp. (*B. anthracis* hariç) – ADT yöntemi ve sınır değer önerisi
- *Enterobacterales* için piperasilin-tazobaktam sınır değerleri

***Enterobacterales* için fosfomisin oral (trometamol) sınır değerleri hakkında EUCAST genel konsültasyonu**

Fosfomisin	Geçerli MİK sınır değerleri (mg/L)		Geçerli zon çapı sınır değerleri (mm)	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Enterobacterales</i>	32	32	24	24

Fosfomisin	Önerilen MİK sınır değerleri (mg/L)		Önerilen zon çapı sınır değerleri (mm)	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>E. coli</i>	8	8	24	24

Önerilen sınır değerler sadece *E. coli* için ve standart 3 g oral tek doz kullanım ile geçerlidir.

***Achromobacter xylosoxidans* için önerilen EUCAST sınır değerleri**

Antibiyotik	TECOFF ¹ (mg/L)	MİK sınır değerleri (mg/L)	
		S ≤	R >
Piperasilin-tazobaktam	4	4	4
Meropenem	1	1	4
Trimetoprim-sülfametoksazol	Not ²	0.06	0.06

TECOFF: Tentative epidemiological cut-off value (kesin olmayan ECOFF)

¹ Önerilen TECOFF değerleri SOP 10.1'de belirtilen kriterleri karşılamamaktadır ve sadece genel bir fikir sağlanması amacıyla kullanılmalıdır.

² Yapılan çalışma neticesinde tanımlanması mümkün olmamıştır.

***Bacillus* spp. (*B. anthracis* hariç) için önerilen EUCAST sınır değerleri**

Antibiyotik	MİK sınır değerleri (mg/L)		Geçici TECOFF¹ (mg/L)
	S ≤	R >	
İmipenem	0.5	0.5	0.5
Meropenem	0.25	0.25	0.25
Siprofloksasin	0.5	0.5	0.5
Levofloksasin	0.5	0.5	0.5
Moksifloksasin	0.25	0.25	0.25
Vankomisin	2	2	2
Eritromisin	0.5	0.5	0.5
Klindamisin	1	1	1
Linezolid	2	2	2
Gentamisin (sadece <i>B. cereus</i>)	-	-	2
Tobramisin (sadece <i>B. cereus</i>)	-	-	2

Tetrasiklin ve doksisiklin çalışmaya dahil edilmiş olsa da, bu aşamada sınır değerler önerilememiştir.

1 Resmi olarak ECOFF veya TECOFF önerebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır. Sokak tipi olduğu düşünülen suşlarda gözlenen en yüksek MİK değeri geçici TECOFF olarak listelenmiştir.

Menenjitte sınır değerler

Bakteri	Antibiyotik	Özel menenjit sınır değerleri*	Geçerli sınır değerler (S ≤ / R >) (mg/L)	Önerilen sınır değerler (S ≤ / R >) (mg/L)	ECOFF (mg/L)
<i>S. pneumoniae</i>	Benzilpenisilin	Evet	0.06 / 0.06	Değişiklik yok	0.06
	Ampisilin/amoksisilin	Hayır	0.5 / 2	0.5 / 0.5	0.06
	Sefotaksim	Hayır	0.5 / 2	0.5 / 0.5	0.06
	Seftriakson	Hayır	0.5 / 2	0.5 / 0.5	0.06
	Meropenem	Evet	0.25 / 0.25	Değişiklik yok	0.016
<i>H. influenzae</i>	Ampisilin	Hayır	0.5 / 2	Yetersiz kanıt	1
	Amoksisilin	Hayır	0.5 / 2	Yetersiz kanıt	2
	Sefotaksim	Hayır	0.5 / 2	0.5 / 0.5	0.06
	Seftriakson	Hayır	0.5 / 2	0.5 / 0.5	0.06
	Meropenem	Evet	0.25 / 0.25	Değişiklik yok	0.25
<i>N. meningitidis</i>	Benzilpenisilin	Hayır	0.06 / 0.25	0.25 / 0.25	0.25
	Ampisilin/amoksisilin	Hayır	0.125 / 1	Yetersiz kanıt	TECOFF 0.25
	Sefotaksim	Hayır	0.125 / 0.125	Değişiklik yok	0.016
	Seftriakson	Hayır	0.125 / 0.125	Değişiklik yok	Belirlenmedi
	Meropenem	Evet	0.25 / 0.25	Değişiklik yok	Belirlenmedi
	Kloramfenikol	Evet	2 / 2	Değişiklik yok	2
<i>L. monocytogenes</i>	Benzilpenisilin	Hayır	1 / 1	Sınır değer yok	1
	Ampisilin	Hayır	1 / 1	Değişiklik yok	1
	Meropenem	Hayır	0.25 / 0.25	Değişiklik yok	0.25
<i>Enterobacterales</i>	Sefotaksim	Hayır	1 / 2	1 / 1	0.25
	Seftriakson	Hayır	1 / 2	1 / 1	0.125
	Meropenem	Hayır	2 / 8	2 / 2	0.125
<i>S. agalactiae</i>	Benzilpenisilin	Hayır	0.25 / 0.25	0.125 / 0.125	0.125
	Sefotaksim	Hayır	Penisilin ile değerlendir	Değişiklik yok	0.125
	Seftriakson	Hayır	Penisilin ile değerlendir	Değişiklik yok	Veri yok
	Meropenem	Hayır	Penisilin ile değerlendir	Değişiklik yok	0.125
<i>S. aureus</i>	İzoksazolilpenisilinler	Hayır	Sefoksitin ile değerlendir	Sefoksitin 4	Sefoksitin 4
	Vankomisin	Hayır	2 / 2	Değişiklik yok	2
	Linezolid	Hayır	4 / 4	Değişiklik yok	4

* EUCAST sınır değer
tabloları, v. 10.0'da mevcut

***Enterobacterales* için piperasilin-tazobaktam sınır değerleri hakkında EUCAST genel konsültasyonu**

Piperasilin-tazobaktam	Geçerli MİK sınır değerleri (mg/L)		TBA	Geçerli zon çapı sınır değerleri (mm)		TBA
	$S \leq$	$R >$		$S \geq$	$R <$	
<i>Enterobacterales</i>	8	16	16	20	17	17-19

Piperasilin-tazobaktam	Önerilen MİK sınır değerleri (mg/L)		TBA	Önerilen zon çapı sınır değerleri (mm)		TBA
	$S \leq$	$R >$		$S \geq$	$R <$	
<i>Enterobacterales</i>	8	8		20	20	

Yakın tarihte gerçekleştirilen FK-FD analizleri ve klinik çalışmalar geçerli direnç sınır değerinin çok yüksek olduğuna ve ayrıca testler esnasında sorunlara yol açtığına işaret ediyor. Önerilen standart doz 4.5 g (4 g piperasilin + 0.5 g tazobaktam) x 3 iv ama daha yüksek doz (4 saatte infüzyon ile 4.5 g x 3 veya 4.5 g x 4) kullanılmasını gerektiren en az 3 özel durum mevcut:

- Nötropenik ateş
- Hastane kaynaklı pnömoni
- Suş bir veya daha fazla 3. kuşak sefalosporine dirençli ise

EUCAST Klinik Sınır Değer Tabloları Sürüm 11.0 (2021)

Önemli değişiklikler neler olacak?

EUCAST Klinik Sınır Değer Tabloları

Sürüm 11.0 (2021) için beklenen değişiklikler

- **Sınır değer** (yeni ve eklenen antibiyotikler için)
 - **Sefiderokol** (MİK ve zon çapı)
 - *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* (*Acinetobacter* spp. ve *S. maltophilia* için yorum)
 - **Temosilin** (MİK ve zon çapı)
 - *Enterobacterales*
 - **Lefamulin** (MİK ve zon çapı)
 - *S. aureus* ve *S. pneumoniae*
 - **Fosfomisin** (oral) (MİK)
 - sadece *E. coli* için, sadece İYE için
- **Menenjitte kullanılan antibiyotikler için özel sınır değerler**
- **Gözden geçirilen dozaj tablosu**
- **Disk difüzyon ölçütleri** (yeni zon çapı sınır değerleri)
 - *Enterobacterales* ve sefazolin
 - *H. influenzae* ve seftolozan-tazobaktam
 - Meropenem-vaborbaktam (çalışmalar devam ediyor)
 - İmipenem-relebaktam (çalışmalar devam ediyor)

EUCAST Klinik Sınır Değer Tabloları

Sürüm 11.0 (2021) için beklenen değişiklikler

- Diğer sınır değer değişiklikleri

- *Enterobacterales* ve **piperasilin-tazobaktam** – 8/16'dan 8/8 mg/L'ye
(*Pseudomonas aeruginosa* için değişiklik yok, R > 16 mg/L kalıyor)
- **Fosfomisin** sınır değerleri 32/32'den 8/8 mg/L'ye değişiyor ve sadece *E. coli* için
- **Bacillus spp.** – MİK ve zon çapı sınır değerleri tablolara dahil olacak
- **Achromobacter xylosoxidans** – MİK ve zon çapı sınır değerleri tablolara dahil olacak
- *Staphylococcus* spp. için ofloksasin sistemik sınır değerleri çıkartıldı.
- *Enterococcus* spp. ve moksifloksasin için bir not eklenerek, sokak tipi olan ve olmayan suşları ayırmada ECOFF'un kullanılabileceği belirtildi.
- Tedizolid sınır değerleri viridans grup streptokoklar için 0.25/0.25'den 0.5/0.5 mg/L'ye değiştiriliyor
- **Doripenem** geri döndü

EUCAST

Devam eden projeler

***Nocardia* spp.**

Yöntem (agar dilüsyon ve MH-F agar ile disk difüzyon testi) – EUCAST'ın sınır değerleri belirlemesi için veriler hazırlanıyor

Suşlar WGS ile test edilecek. Sınır değerler ve yöntem 2021'de belirlenecek

***Vibrio* spp.**

Yöntem (sıvı mikrodilüsyon ve MH agar ile disk difüzyon) – EUCAST'ın sınır değerleri belirlemesi için veriler hazırlanıyor

Proje planlama aşamasında. Birçok merkez suş gönderiyor. Test edilecek antibiyotikler belirlendi. Sıvı mikrodilüsyon plakları üretim aşamasında.

Corynebacterium diphtheriae

Sıvı mikrodilüsyon ve MH-F agar ile 100 *C. diphtheriae* ve 100 *C. ulcerans* test edilecek. MİK-zon çapı dağılımları oluşturularak, sınır değerler gözden geçirilecek

Testler Pasteur Enstitüsü (Paris) tarafından yapılacak, EDL uzaktan destek sağlayacak.

EUCAST

Devam eden projeler

Anaerob bakteriler *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.,
Fusobacterium necrophorum,
Clostridium perfringens,
Cutibacterium acnes için FAA
ile disk difüzyon yöntemi

**Doğrudan kan
kültürü şişesinden
hızlı ADT (RAST)** EUCAST yöntemi ile disk difüzyon.
Kısa inkübasyon (4, 6 ve 8 saat)
için kriterler mevcut.
İnkübasyonu 16-20 saate uzatmak
için kriterler belirleniyor

EUCAST Yönetim Kurulu FAA
besiyeri ile disk difüzyon yöntemini
onayladı. Yayınlar hazırlık
aşamasında. Anaerob bakteriler için
ADT alt komitesi ile konsültasyon
sürüyor. 2021 için çok merkezli
çalışma planlanıyor.
2021'de ek tablo yayınlanacak
2022'de tablolara dahil edilecek

EUCAST RAST yöntemi için JAC'ta
iki makale yayınlandı.

Pilot çalışma tamamlandı.
Proje devam ediyor, 16-20 saat için
kriterlerin 2021 yılı içerisinde
belirlenmesi planlanıyor.

Duyarlılık Kategorilerinin (S, I ve R)

Yeni Tanımları

- 2002-2018 arasında kullanılan (eski) I (intermediate) kategorisi birçok anlama geliyordu
 - Belirsiz tedavi edici etki (farmakoloji/mikrobiyoloji)
 - İlacın fizyolojik olarak konsantre olduğu vücut bölgelerindeki (idrar, safra kesesi, lenfatik dokular gibi) enfeksiyonlar için tedavi şansı (farmakokinetik)
 - Yüksek doz kullanıldığında tedavi şansı (farmakodinamik/toksikoloji)
 - Küçük, kontrol edilemeyen, teknik faktörlerin değerlendirmede önemli sorunlara yol açmasını önleyecek tampon bölge ($R \rightarrow S$ yerine $R \rightarrow I$) (laboratuvar yöntemi)
- | | |
|-------------------------------|--|
| i) Belirsizlik | ii) İlacı maruz kalma (exposure) |
| - belirsiz tedavi edici etki | - antibiyotik fizyolojik olarak konsantre oluyor |
| - belirsiz laboratuvar sonucu | - dozlama stratejisi (doz, sıklık, uygulama şekli) |

Duyarlılık Kategorilerinin (S, I ve R)

Yeni Tanımları

- 2015'te başlayan konsültasyon süreci 2018 Haziran'da verilen karar ile sonlandı.
- 1 Ocak 2019'dan geçerli olmak üzere EUCAST duyarlılık kategorilerini değiştirdi

S - Duyarlı, standart doz

I - Duyarlı, yüksek doz

R - Dirençli

- S ve I arasındaki tek fark klinik yanıt sağlanması için enfeksiyon bölgesindeki bakterinin maruz kalması gereken antibiyotik miktarı

Duyarlı: S + I

Dirençli: R

SIR – eski tanımlar

Duyarlı

Orta-duyarlı

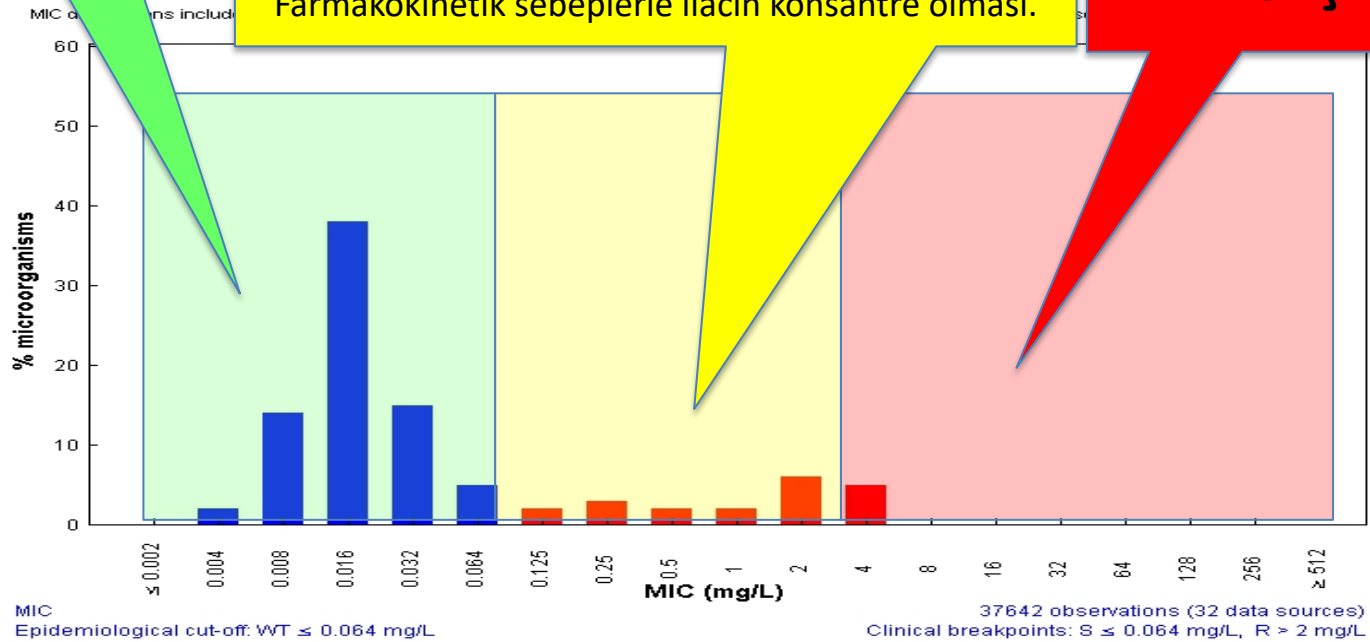
Belirsiz etki.

Teknik değişiklikler için tampon bölge.

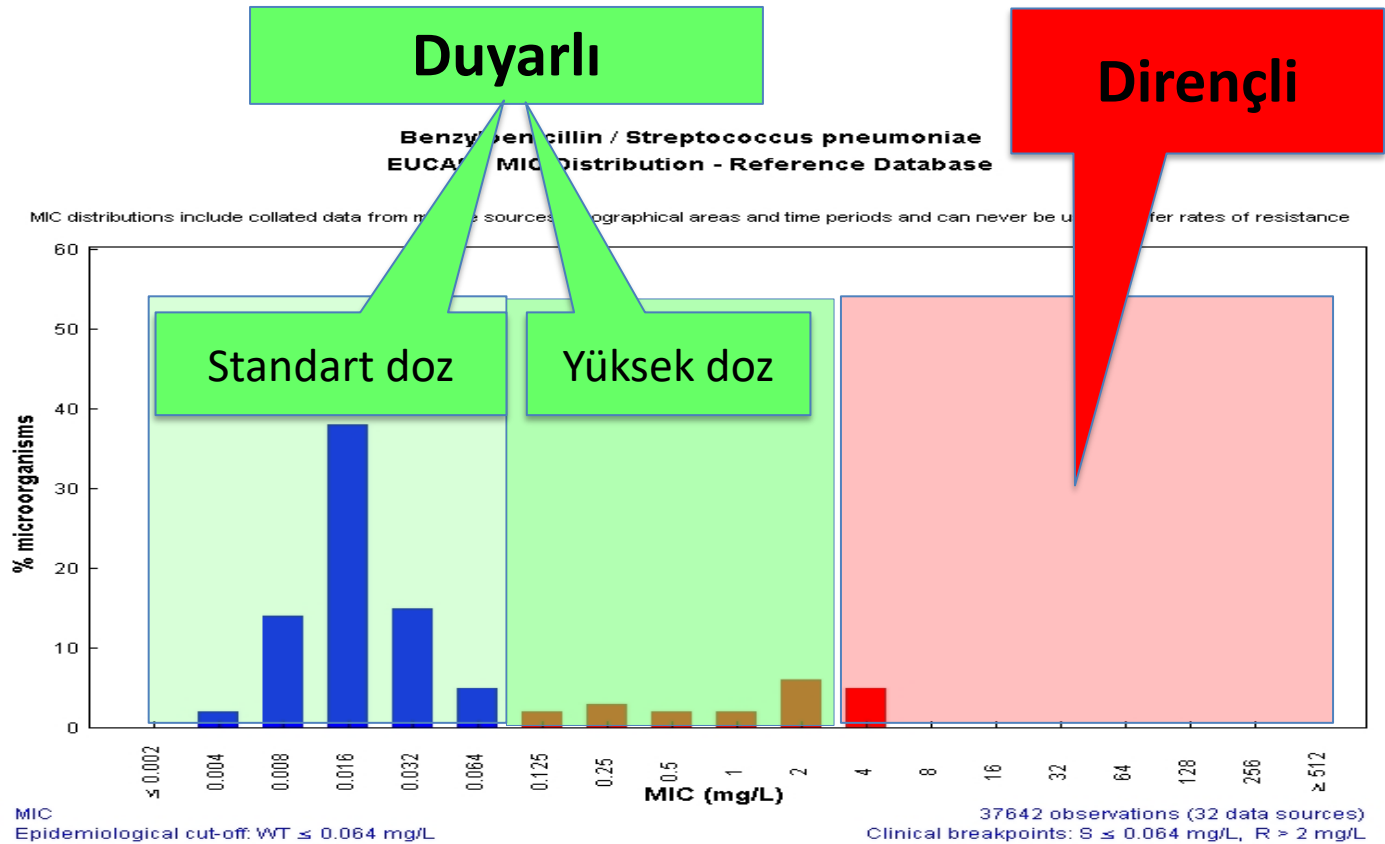
Yüksek doz ihtiyacı.

Farmakokinetik sebeplerle ilacın konsantre olması.

Dirençli



SIR – yeni tanımlar 2019



Yeni “I” Kategorisi

I – Duyarlı, yüksek doz

- EUCAST’ın yeni duyarlılık kategorilerine ilişkin TMC ADTS Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bilgilendirme notu Ekim ayında TMC ve KLİMUD üyeleriyle paylaşıldı.

S – Duyarlı, standart doz: Bir bakteri, antibiyotiğin standart dozu ile tedavi başarısı olasılığı yüksek olduğunda “standart dozda duyarlı” olarak kategorize edilir

I – Duyarlı, yüksek dozda: Bir bakteri doz arttırımına* gidilerek veya enfeksiyon yerinde konsantrasyonunun yüksek olmasına bağlı olarak tedavi başarısı olasılığı yüksek olduğunda “artmış dozda duyarlı” olarak kategorize edilir.

R – Dirençli: Bir bakteri, ilacın dozu arttırılsa bile tedavi başarısızlığı olasılığı yüksek olduğunda “dirençli” olarak kategorize edilir.

(*Artmış ilaç dozu, antibiyotiğin veriliş yolu, dozu, doz aralığı, infüzyon süresi, dağılımı ve atımının enfeksiyon yerindeki etkeni nasıl etkileyeceği ile ilişkilidir.)

Tablo 1. Çoğu bakteri-antibiyotik kombinasyonu için duyarlılık sonuçlarının bildiriminde her 3 kategori de (S, I ve R) kullanılabilir

Bakteri	Antibiyotik	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)			Standart doz	Yüksek doz
		S ≤	I	R ≥		S ≥	I	R ≤		
<i>Enterobacterales</i>	Seftazidim	1	2-4	8	10	22	19-21	18	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv veya 1 g x 6 iv
<i>Pseudomonas</i> spp.	Meropenem	2	4-8	16	10	24	18-23	17	30 dakikada uygulanan 1 g x 3 iv	3 saatte uygulanan 2 g x 3 iv
<i>Staphylococcus</i> spp.	Klindamisin	0.25	0.5	1	2	22	19-21	18	0.3 g x 2 oral veya 0.6 g x 3 iv	0.3 g x 4 oral veya 0.9 g x 3 iv

Tablo 2. Bazı bakteri-antibiyotik kombinasyonları için duyarlılık sonuçlarının bildiriminde sadece S ve R kategorileri kullanılabilir

Bakteri	Antibiyotik	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)			Standart doz	Yüksek doz
		S ≤	I	R ≥		S ≥	I	R ≤		
<i>Enterobacterales</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	Kolistin	2	-	4	-	-	-	-	9 MU yükleme dozunun takiben 4.5 MU X 2 iv	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	Linezolid	4	-	8	10	21	-	20	0.6 g x 2 oral veya 0.6 g x 2 iv	-
<i>S. aureus</i>	Vankomisin	2	-	4	-	-	-	-	0.5 g x 4 iv veya 1 g x 2 iv veya sürekli infüzyonla uygulanan 2 g x 1	-
Koagülaz negatif stafilokoklar	Vankomisin	4	-	8	-	-	-	-		

Yukarıdaki örneklerde verilen antibiyotikler için sadece standart doz uygulaması bulunduğundan, sınır değerler duyarlılık kategorisinin “I - Duyarlı, yüksek doz” olarak bildirilmesine olanak vermemektedir.

Tablo 3. Bazı bakteri-antibiyotik kombinasyonları için duyarlılık sonuçlarının bildiriminde sadece I ve R kategorileri kullanılabilir

Bakteri	Antibiyotik	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)			Standart doz	Yüksek doz
		S ≤	I	R ≥		S ≥	I	R ≤		
<i>Pseudomonas</i> spp.	Seftazidim	0.001	0.002-8	16	10	50	17-49	16	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv veya 1 g x 6 iv
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Levofloksasin	0.001	0.002-2	4	5	50	16-49	15	0.5 g x 1 oral veya 0.5 g x 1 iv	0.5 g x 2 oral veya 0.5 g x 2 iv
<i>Haemophilus influenzae</i>	Sefuroksim oral	0.001	0.002-1	2	30	50	27-49	26	0.25 g x 2 oral	0.5 g x 2 oral

Yukarıdaki örneklerde görülebileceği üzere, EUCAST bazı bakteri-antibiyotik kombinasyonları için S sınır değerlerini MİK için ≤ 0.001 mg/L ve zon çapı için ≥ 50 mm olarak belirlemiştir. Bu değerler, test edilen bakterinin “S - Duyarlı, standart doz” kategorisinde bildirimini engellemek üzere, **“ölçüm aralığı dışı”** değerler olarak özellikle belirlenmiştir çünkü bu bakteri-antibiyotik kombinasyonları için tedavide standart doz kullanılamaz.

Bazı bakteri-antibiyotik kombinasyonları için duyarlılık sonuçlarının bildiriminde sadece I ve R kategorileri kullanılabilir

EUCAST bazı bakteri-antibiyotik kombinasyonları için S sınır değerlerini MİK için ≤ 0.001 mg/L ve zon çapı için ≥ 50 mm olarak belirlemiştir.

S sınır değeri MİK için ≤ 0.001 mg/L ve zon çapı için ≥ 50 mm olan bakteri-antibiyotik kombinasyonlarında, **duyarlılık sonucu hiçbir zaman S olarak bildirilmemelidir.**

Bu değerler, test edilen bakterinin “S - Duyarlı, standart doz” kategorisinde bildirimini engellemek üzere, **“ölçüm aralığı dışı”** değerler olarak özellikle belirlenmiştir çünkü bu bakteri-antibiyotik kombinasyonları için tedavide standart doz kullanılamaz.

Eğer MİK değeri bir yarı-otomatize ADT sistemi ile elde edilmiş ve sonuç $\leq$ işareti ile bildirilmişse (örneğin *P. aeruginosa* suşunun seftazidim için MİK değeri ≤ 0.125 mg/L), duyarlılık sonucu I olarak bildirilmelidir.

Bazı bakteri-antibiyotik kombinasyonları için duyarlılık sonuçlarının bildiriminde sadece I ve R kategorileri kullanılabilir

Enterobacterales: *Morganella morganii*, *Proteus* spp. ve *Providencia* spp.'de sefazolin, sefuroksim iv ve imipenem

***Pseudomonas* spp.:** Piperasilin, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin, tikarsilin-klavulanik asit, sefepim, seftazidim, imipenem, aztreonam, siprofloksasin ve levofloksasin

Stenotrophomonas maltophilia: Trimetoprim-sülfametoksazol

***Acinetobacter* spp.:** Siprofloksasin

***Staphylococcus* spp.:** Siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin

***Enterococcus* spp.:** İmipenem

***Streptococcus* grup A, B, C ve G:** Levofloksasin

Streptococcus pneumoniae: Levofloksasin

Haemophilus influenzae: Amoksisilin oral, amoksisilin-klavulanik asit oral ve sefuroksim oral

Moraxella catarrhalis: Sefuroksim oral

Burkholderia pseudomallei: Amoksisilin-klavulanik asit, seftazidim, doksisisiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazol

Yeni “I” Kategorisi

I – Duyarlı, yüksek doz

EUCAST klinik sınır değerleri “MİK ve zon çaplarının değerlendirilmesi için sınır değer tabloları” dokümanının “Dozajlar” bölümünde belirtilen doz ve uygulama şekline dayanmaktadır.

Klinik sınır değerler

<i>Pseudomonas</i> spp.	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
Seftazidim	0.001	8		10	50	17	

Dozajlar

<i>Sefalosporinler</i>	Standart doz	Yüksek doz	Komplike olmayan İYE	Özel durumlar
Seftazidim	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv veya 1 g x 6 iv	-	-

Belirtilen doz sağlanmazsa, yukarıda belirtilen sınır değerler kullanılamaz.

Yeni “I” Kategorisi

I – Duyarlı, yetersiz

EUCAST klinik sınır değer tabloları” dokümanına göre şekline dayanmaktadır

Seftazidim dozaj

Sıklıkla: 1-2 g iv/im x 2 veya 3

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (48th ed., 2018)

endirmesi için sınır değerler, doz ve uygulama

Klinik sınır değerler

<i>Pseudomonas</i> spp.	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
Seftazidim	0.001	8		10	50	17	

Dozajlar

<i>Sefalosporinler</i>	Standart doz	Yüksek doz	Komplike olmayan İYE	Özel durumlar
Seftazidim	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv veya 1 g x 6 iv	-	-

Belirtilen doz sağlanmazsa, yukarıda belirtilen sınır değerler kullanılamaz.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- Tüm ölçümler rastgele değişimlerden ve bazı ölçümler sistematik değişimlerden etkilenir.
- Sistematik değişim normalde önlenmelidir ve rastgele değişim mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Bu durum, kullanılan yöntemden bağımsız olarak, antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) için de geçerlidir.
- Tüm sorunları çözmek üzere bir MİK değeri belirlenmesi fikri çekici gözükse de, MİK ölçümleri de değişimden etkilenmektedir ve elde edilen tek bir değer otomatik olarak doğru değildir.
- Referans yöntem kullanılsa dahi, MİK değerleri günler ve uygulayıcılar arasında değişim gösterir. Mümkün olan en iyi şartlarda, 1.0 mg/L olan bir MİK değeri, 0.5 ve 2.0 mg/L arasında bir değer olarak kabul edilmelidir. Bu üç değerden birini elde etme ihtimali eşit değildir, suş ve antibiyotiğe göre değişiklik gösterir.

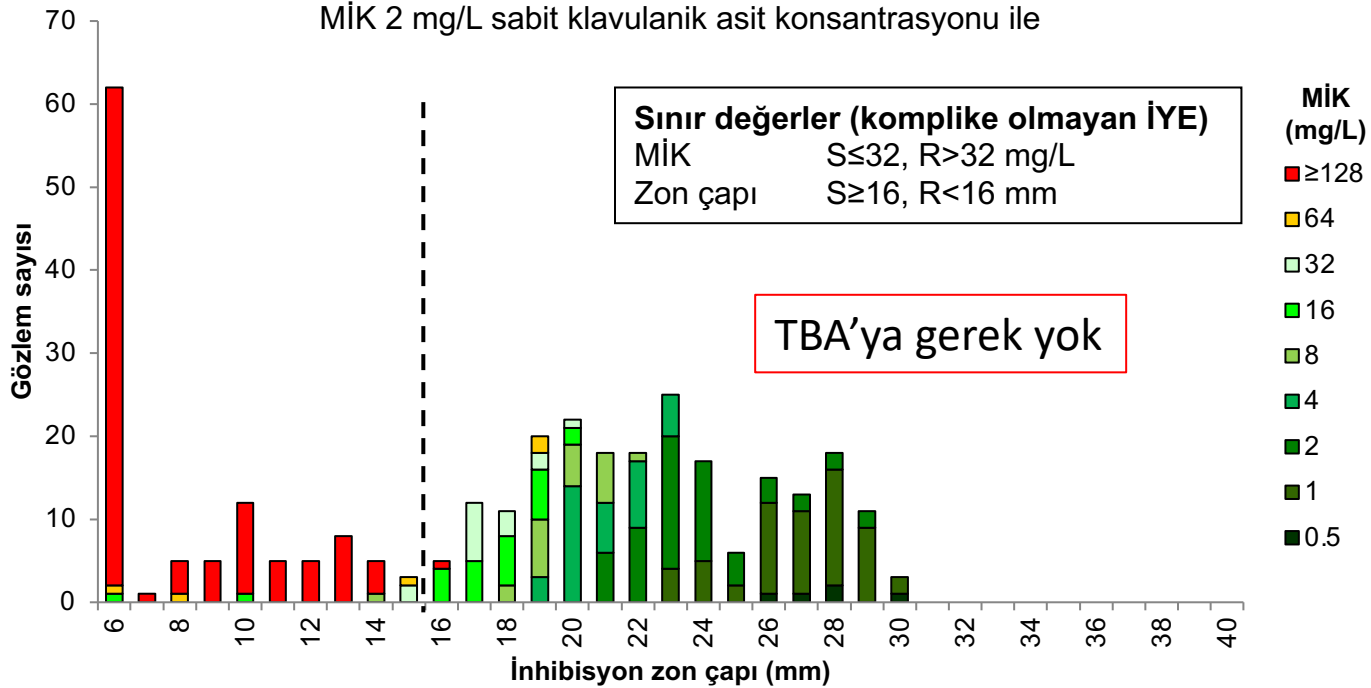
Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- ADT çoğu antibiyotik ve tür için kolay ve anlaşılır olsa da, testler yüksek standart altında gerçekleştirildiğinde dahi bazı sorunlu durumlar ortaya çıkmaktadır. Bu sorunlu durumlar ve duyarlılık kategorilerinin belirsizliği hakkında laboratuvarları uyarmak önemlidir.
- Yıllar boyunca elde edilen EUCAST verilerinin (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation/ adresinden erişilebilir) analizi ile EUCAST tarafından “Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)” olarak isimlendirilen bu tip durumlar tanımlanmıştır.
- TBA, ADT sonucunda sonucun klinisyene bildirilmesinden önce irdelenmesi gereken bir belirsizlik bulunduğu hakkında **laboratuvar çalışanları için bir uyarıdır.**
- TBA bir duyarlılık kategorisi değildir ve laboratuvarın duyarlılık test sonucunu değerlendirmesi için bir engel teşkil etmez.

Amoksisilin-klavulanik asit ve *Enterobacterales* - komplike olmayan İYE sınır değerleri ile

Amoksisilin-klavulanik asit 20-10 µg vs MİK *Enterobacterales*, 325 suş

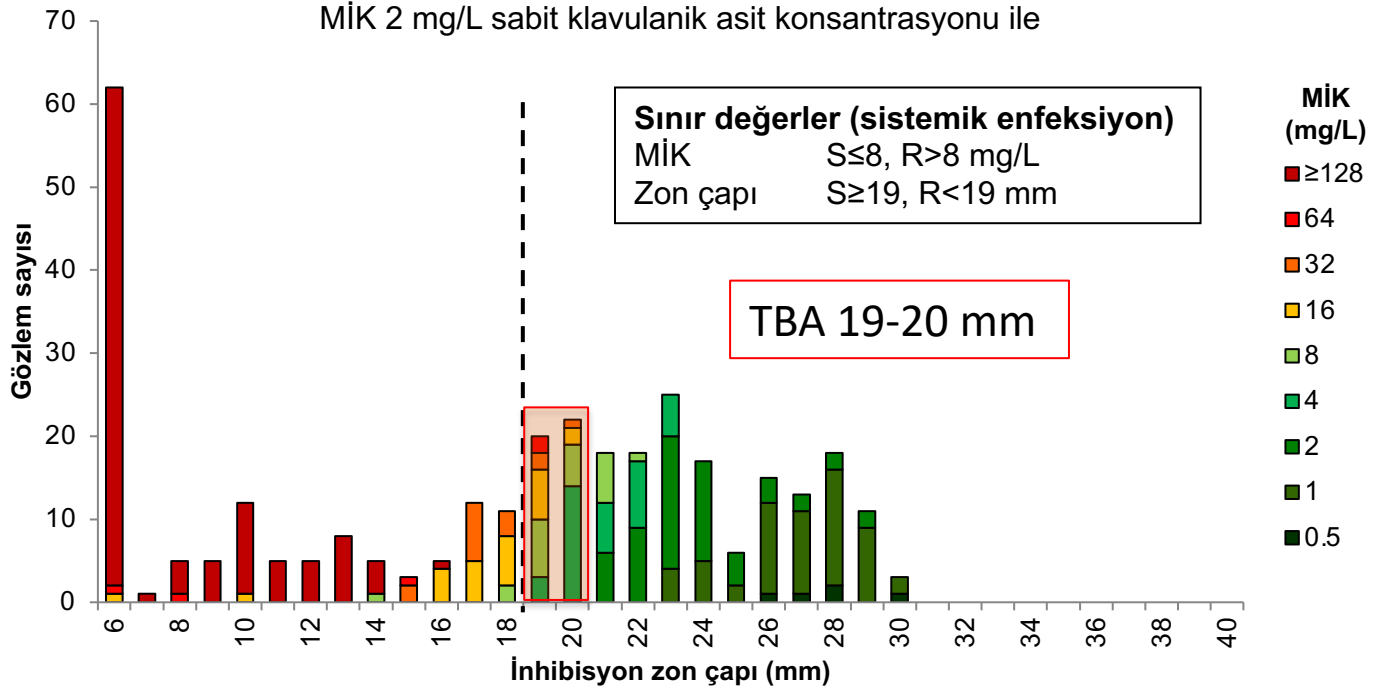
MİK 2 mg/L sabit klavulanik asit konsantrasyonu ile



Amoksisilin-klavulanik asit ve *Enterobacterales* - sistemik enfeksiyon sınır değerleri ile

Amoksisilin-klavulanik asit 20-10 µg vs MİK *Enterobacterales*, 325 suş

MİK 2 mg/L sabit klavulanik asit konsantrasyonu ile



Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- EUCAST tarafından TBA'ların laboratuvar tarafından nasıl ele alınabileceğine ilişkin bazı seçenekler sunulmaktadır.
- Hangi seçeneğin tercih edileceği duruma göre değişiklik gösterecektir:
örnek tipi (kan kültürü vs. idrar kültürü),
mevcut alternatif tedavi seçeneklerinin sayısı,
hastalığın ciddiyeti,
bir klinisyenle konsültasyon yapılıp yapılamayacağı

gibi değişkenler izlenecek yol üzerinde belirleyici olacaktır.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- **Testi tekrar et**

SADECE testin tekrar edilmesi, gerçekleştirilen ilk ADT'de teknik bir sorun olduğundan şüpheleniliyorsa anlamlıdır.

Testi tekrar ederken sonucun başka bir test yöntemi ile doğrulanması iyi laboratuvar uygulaması olacaktır.

Eğer bir MİK testi çalışılıyorsa, elde edilecek MİK sonucunun da TBA içerisine denk gelebileceği ihtimal dahilindedir. Bu durumda, hem ilk test yöntemiyle elde edilen sonuç hem de alternatif test yöntemiyle elde edilen sonuç TBA'ya denk gelebilir.

Bunun gerçekleşmesi durumunda, test sonucu klinik sınır değerlere göre değerlendirilmeli ve bildirilmelidir.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- **Alternatif test yöntemi kullan (MİK testi veya genotipik test)**

Duyarlılık raporunda sadece az sayıda tedavi seçeneği sunuluyorsa bu seçenek anlamlı olabilir.

Bakteri çoklu direnç özelliği gösteriyorsa, ADT'yi yeni beta-laktam inhibitör kombinasyonları ve Gram negatif bakteriler için kolistini de içerecek şekilde genişleterek, birçok antibiyotik için MİK saptanması önerilmektedir.

Bazen, epidemiyolojik kararlar için önemli olabilen bazı direnç mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi elde edebilmek üzere direnç mekanizmasının genotipik veya fenotipik karakterizasyonu gerekebilir.

Eğer bir MİK testi çalışılıyorsa, elde edilecek MİK sonucu da TBA içerisine denk gelebilir. Bu durumda, test sonucu klinik sınır değerlere göre değerlendirilmeli ve bildirilmelidir.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- **Duyarlılık kategorisini alt seviyeye indir**

ADT raporunda tedavi için başka seçenekler bulunması halinde, sonucun alt kategoriye indirilmesine (S'den I'ye, I'den R'ye veya S'den R'ye) izin verilebilir.

Ancak ADT raporuna bir yorum eklenmeli ve izolat gerektiğinde ileri testlerin yapılabilmesi için saklanmalıdır.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- **Belirsizliği ADT raporunda belirt**

Bildirilen sonuçlarda belirsizliğe yer verilmesi diğer birçok laboratuvar alanı için yaygın bir uygulamadır. Bunun için birçok farklı seçenek bulunmaktadır:

- TBA'ya denk gelen sonuçları "belirsiz" olarak bildir. Bu ilgili antibiyotiğin duyarlılık kategorisini boş bırakıp, sonuca bir yorum eklenerek gerçekleştirilebilir.
- Laboratuvar bilgi sisteminde yapılacak değişiklikle duyarlılık sonucunda (S, I veya R yerine) “yıldız işareti (*)” veya “Not” yer alması sağlanıp, bunun belirsizliği açıklayan bir yoruma işaret ettiği belirtilebilir.
- Sonuç klinik sınır değerler uyarınca kategorize edilmeli ama teknik zorluklar ve/veya değerlendirmeye ait belirsizlik hakkında sonuç raporuna bilgi eklenmelidir. Birçok durumda, özellikle de tedavi için alternatif seçenekler bulunuyorsa, sonucun sadece “R” olarak bildirilmesi, diğer bildirim seçeneklerine kıyasla çok daha anlaşılırdır. Sonuç doğrulanmadan "S" olarak bildirilmemelidir.
- Ciddi durumlarda, klinisyen ile iletişime geçilmeli, sonuçlar açıklanmalı ve tartışılmalıdır.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

- Belirsizliği ADT raporunda belirt

Tedavi için alternatif seçenekler bulunuyorsa veya belirsiz bir değerlendirme kolaylıkla ve kısa zamanda çözülemeyecekse, TBA'ya denk gelen sonuç ya hiç bildirilmeyebilir ya da duyarlılık kategorisi alt seviyeye indirilerek bildirilebilir.

Teknik Belirsizlik Alanı (TBA)

Teknik Belirsizlik Alanı, belirli bir MİK değeri veya disk difüzyon testinde 2-4 mm aralık olarak tanımlanmıştır.

TBA'lar sadece mutlaka gerekli oldukları durumlarda listelenmektedirler. TBA'nın bulunmaması (MİK ve/veya zon çapı) bir uyarı için hâlihazırda bir ihtiyaç bulunmadığı anlamına gelmektedir.

		MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
		S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
<i>Enterobacterales</i>	Amoksisilin- klavulanik asit	8	8		20-10	19	19	19-20
	Piperasilin- tazobaktam	8	16	16	30-6	20	17	17-19
	Seftarolin	0.5	0.5		5	23	23	22-23
	Siprofloksasin	0.25	0.5	0.5	5	25	22	22-24
<i>Pseudomonas spp.</i>	Piperasilin	0.001	16		30	50	18	18-19
	Piperasilin- tazobaktam	0.001	16		30-6	50	18	18-19
	Seftazidim-avibaktam	8	8		10-4	17	17	16-17
	Kolistin	2	2	4				46

Kolistin ADT için kalite kontrol

Kolistin duyarlılık testi yapılırken kalite kontrol

hem bir duyarlı kalite kontrol suşu (*E. coli* ATCC 25922 veya *P. aeruginosa* ATCC 27853)

hem de kolistine dirençli kalite kontrol suşu olan *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitif) kullanılarak yapılmalı.

MİK (mg/L)	<i>E. coli</i> ATCC 25922 n (%)	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 n (%)	<i>E. coli</i> NCTC 13846 n (%)
≤0.25	12 (14%)	-	-
0.5	32 (37%)	6 (7%)	-
1	40 (47%)	49 (61%)	-
2	2 (2%)	26 (32%)	9 (8%)
4	-	-	77 (71%)
8	-	-	22 (21%)

Hedef

0.5-1

1-2

4

Aralık

0.25-2

0.5-4

(2-8)

Organization

EUCAST News

New definitions of S, I and R

Clinical breakpoints and dosing

Rapid AST in blood cultures

Expert rules and intrinsic resistance

Resistance mechanisms

SOPs and Guidance documents

Consultations

MIC and zone distributions and ECOFFs

AST of bacteria

AST of mycobacteria

AST of fungi

AST of veterinary pathogens

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

Presentations and statistics

Warnings!

Publications and documents

Videos from EUCAST

Translations

Information for industry

Links and Contacts

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST

03 November 2020

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

Invitation to EUCAST webinars with live discussion

EUCAST will arrange a series of web-based live updates and discussion forums. It is free and available to anyone with an interest in EUCAST guidelines and developments. Each meeting will last 60 minutes, will have a theme and one or two short presentations but 15-30 minutes will be set aside for Q&A and discussion. Dates, times and links are posted below. There is currently a limit at 300 participants per zoominar. One of each zoominar will be recorded and a link posted on the EUCAST website. Each meeting will be repeated three times during zoominar days, 8.00, 13.00 and 16.00 (CET).

If there are unanswered questions during the meeting - use the [EUCAST subject related contact form](#).

1. **EUCAST General Update.** Wednesday 11 November the seminar was repeated at 8.00, 13.00 and 16.00 and altogether more than 300 colleagues attended. One of the three seminars was recorded and can be seen either on [Youtube](#) or [here](#). The file used for the presentation is [here](#).

2. **EUCAST new definitions of S, I and R, the correlation between breakpoints and dosing/exposure.** Friday 20 November 8.00, 13.00 and 16.00 (CET). [Link invitations for the three time slots are in this document.](#)

3. **EUCAST Area of Technical Uncertainty (ATU)**
Monday 30 November 8.00, 13.00 and 16.00 (CET).
[Link invitations for the three time slots are in this document.](#)

QUICK NAVIGATION

EUCAST News



12 Nov 2020
**Zoominar recording available -
General update 11 November**

05 Nov 2020
EUCAST uptake maps updated

02 Nov 2020
**Zominars 11th and 20th of November
- open invitation**

02 Nov 2020
**Consultation on Fosfomycin
breakpoints**

27 Oct 2020
**Planned updates to breakpoint table
v 11.0**

➔ [About Newsfeeds](#)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Trummen Gölü
Växjö, İsveç⁴⁹