

Sınır değer tablolarında sınır değer bulunmadığında ne yapılmalı?

EUCAST önerileri

30-06-2023

Sınır değer tablolarında, bazı bakteri türü/grupları ve antibiyotikler için S, I, R yorumlarının yapılmasını sağlayan sayısal sınır değerlerin veya izolatin test yapılmaksızın "dirençli" bildirilmesini sağlayan "--" işaretinin bulunmadığı durumlar vardır.

Böyle bir durumda izlenebilecek en uygun yol aşağıdaki gibidir (akış şemasına da bakınız):

1. Klinik örnekten bir mikroorganizma üretilmiş ve eldeki olanaklarla tanımlanmıştır. Bu aşamada üreyen mikroorganizmanın etken olma olasılığı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede izolatin türü, izolasyon yeri, üreme yoğunluğu, baskın olup olmadığı ve tek örnekte mi yoksa birden fazla örnekte mi üremiş olduğu, göz önüne alınır. Her üreyen izolat klinik açıdan önemli değildir. Laboratuvar için yeni tanımlanmaya başlanmış bir mikroorganizmayı etken olarak kabul etmek çekici olsa da, bu her zaman doğru olmayabilir. Özellikle karışık üremelerde, her zaman üremenin önemi sorgulanmalıdır.
2. Üreyen bakterinin etken olduğu kesinleştikten ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) uygulanmasına karar verildikten sonra, uygun antibiyotikler ve koşullar için EUCAST sınır değer tablolarına bakılır.
3. Rehberde (sayısal değerler halinde sınır değerler veya "--" işareti) yoksa, hangi antibiyotiklerin deneneceği, hangi yöntem ve besiyerinin kullanılacağına, türe, üreme özelliklerine ve literatür taramasına göre karar verilir.
4. Olanak olduğunda, sokak tipi izolatların MİK dağılımları ve ECOFF veya TECOFF (Tentative= Geçici ECOFF) değerlerini görmek ve fenotipik olarak saptanan kazanılmış bir direnç mekanizmasının varlığını saptamak için EUCAST MİK dağılımları sayfasına başvurulmalıdır. (EK'e bakınız)
 - Eğer izolat sokak tipi değilse, tedavide antibiyotiğin kullanımından kaçınılması için rapora bir yorum eklenmelidir.
 - İzolat sokak tipi ise, hemen antibiyotiğe duyarlı kabul edilmemeli, önce, aşağıdaki öneriler izlenmelidir.
 - İzolatın sokak tipi olup olmadığına karar verilemiyorsa, yine aşağıdaki öneriler izlenmelidir.

Tabloda sayısal sınır değerler yer almıyorsa:

- Sayısal değerler yerine "--" işareti varsa: bakteri daha fazla teste gerek olmaksızın dirençli bildirilebilir.
- Sayısal değer yerine "YK" kısaltması yer alıyorsa, durumu değerlendirmek için buradaki önerileri izleyiniz.

Tabloda çalışılan antibiyotik yoksa:

- Yeni antibiyotikler için sınır değerler, ilacın Avrupa İlaç Kurumunun (EMA) pazarlama onay işlemleri sırasında belirlenmekte ve onay alınırsa yayınlanmaktadır. Eğer şüphede kalınırsa, yeni antibiyotiklere ilişkin öneriler için EUCAST' a başvurulabilir.

Bazı **eski antibiyotikler** için, ikna edici boyutta bir gereksinim ortaya çıktığında sınır değerler belirlenebilir. Örneğin, kolistin, nitroksolin ve temosilin bu şekilde sınır değer almıştır. Bazı eski antibiyotikler ise yerlerini, belirgin avantajları (daha yüksek aktivite, daha iyi farmakokinetik özellikler, düşük toksisite) olan daha modern antibiyotiklere bırakmıştır. Bu, olasılıkla, bir aminoglikozit olan kanamisin, sparfloksasin (bir florokinolon), josamisin (bir makrolid) ve çeşitli sefalosporinler için geçerli olan durumdur.

Bakteri türü tabloda yer almıyorsa:

- Ender türler/tür grupları için sınır değerler bulunmamaktadır. Hatta bu türler için sınır değerler hiç bir zaman yer almayabilir. Sınır değer belirlenmesi, algılanan gereksinime, saptanma sıklığına ve klinik örneklerdeki önemine bağlıdır.

Literatür (Kaynaklar). Kaynak taranması (a) türün nerede/ ne gibi durumlarda klinik önem taşıyabileceğini (b) kullanıldığında tedavide başarılı olabilecek hangi antibiyotiklerin denenmesi gerektiğini, (c) üreme özelliklerini belirlemede yardımcı olacaktır.

Değerlendirmenin temeli MİK değeridir. Bir sınır değer bulunmadığında, değerlendirme ancak güvenilir bir MİK değeri varsa yapılabilir. MİK değeri, altın standart (referans) yöntem kullanılarak veya validasyonu yapılmış diğer yöntemlerle saptanmalıdır.

- Sıvı mikrodilüsyon, aerob bakteriler için önerilen yöntemdir. Türe bağlı olarak MH veya MH-F sıvı besiyeri kullanılarak uygulanır.
- Anaerob bakteriler için önerilen yöntem, FAA-H8 besiyeri kullanılarak yapılan agar dilüsyon testidir.
- Gradyent testler, üretici önerileri doğrultusunda kullanılır. Bu testler ile alınan sonuçlara, ancak üretici veya kullanıcı tarafından ilgili tür ve antibiyotik için doğrulanmışsa ve beraberinde kalite kontroller de yapılırsa, güvenilebilir. Testin validasyonu (doğrulaması) bir tür için yapılmış ise, otomatik olarak başka bir tür için de güvenilir olduğu düşünülmemelidir.
- İnhibisyon zonu değerleri, inhibisyon zonu ile MİK değerleri arasında daha önce belirlenmiş bir korelasyona dayanacağı için, disk difüzyon kullanılamaz.

Özgül sınır değerler yoksa duyarlılık kategorisi bildirmekten (özellikle "S" ve "I") kaçınılmalıdır. Bildirim, yönlendirme şeklinde olmalıdır. Bununla ilgili bir örnek aşağıda yer almaktadır. Tablolardaki sayısal değerler tedavi başarısızlığını öngörebilir. Bu değerler, standart tablolarda yer alan türler için yazılmış S ve I değerlerine, bu türlerde en sık görülen MİK dağılımlarına ve bu dağılımların sınır değerler ve FK/FD ile ilişkisine bakılarak, güvenli sınırlar dahilinde olacak şekilde, belirlenmiştir

Sınır değer bulunmadığında duyarlılığın bildirilmesi

Genel olarak sınır değerler bulunmadığında kategori bildiriminden (S, I, R) kaçınılmalıdır. Test sonuçları ve bunların değerlendirilmesine dayanan diğer yaklaşımlar kullanılmalıdır. Aşağıda diğer olası yaklaşımlar yer almaktadır:

1. MİK değeri saptanamamış:

'Mikroorganizma için bir MİK değeri saptanamamıştır. Bu nedenle, duyarlılığın değerlendirilmesi olanaklı değildir'

2. MİK değeri saptanabilmiş:

3.

- İnceleme sonucu antibiyotiğin kullanılmasının uygun olmayacağı yönünde.** Aşağıdaki yorum eklenebilir (Sonuç açık ve kesinse "R" olarak rapor verilmesi de düşünülebilir) :
"Duyarlılık kategorisi resmi olarak değerlendirilememekle birlikte, MİK değerleri, ilacın tedavide uygulanmaması gerektiğini düşündürmektedir."
MİK sonucu rapora eklenebilir.
- İnceleme antibiyotiğin dikkatle kullanılabileceği yönünde.** Rapora aşağıdaki yorum eklenir:
"Duyarlılık kategorisi resmi olarak değerlendirilememektedir. Bununla birlikte sonuçlar antibiyotiğin tedavi için kullanılabilmesini düşündürmektedir". MİK değeri rapora eklenebilir.

Tablo 1. Standart EUCAST sınır değer tablolarında yer almayan aerob bakterilerin tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler ve bu antibiyotiklere karşı direnç olasılığını dışlayan göstergeler.

MİK değerini belirleyiniz ve direnç olasılığını dışlamak için tablodaki sayısal değerlerle kıyaslayınız. MİK değeri listedekilerden daha yüksek olan antibiyotiklerin klinik tedavide kullanılmaması tavsiye edilmelidir. MİK değeri listedeki ile aynı veya düşük olanların tedavide uygulanması önerilmektedir. S, I, R şeklinde bildirimden kaçınılmalı, uygulama açısından yönlendirici veya vazgeçirici bir yorum eklenmelidir. Burada önerilen değerler (i) Güncel EUCAST listelerinde yer alan türlerdeki duyarlı (S veya I) sınır değerleri (ii) eğer bulunuyorsa sokak tipi bakterilerin MİK dağılımları ve (iii) FK/FD sınır değerlerine göre belirlenmiştir.

Aerob bakteriler için antibiyotikler ve notlar	Bakteri MİK değerinin daha yüksek olması halinde, antibiyotiğin tedavide kullanımından vazgeçilmesini gerektiren eşik değerler	Notlar
Benzilpenisilin	0.25	Değer, beta-laktamaz üretiminden şüphelenilmediği takdirde geçerlidir.
Ampisilin, Amoksisilin, Ampisilin-sulbaktam, Amoksisilin-klavulanik asit (sadece IV), Gram-negatif bakteriler	2	Beta-laktamaz saptanırsa, değer sadece amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam için geçerlidir.
Ampisilin, Amoksisilin, Ampisilin-sulbaktam, Amoksisilin-klavulanik asit (sadece IV), Gram-pozitif bakteriler	0.5	Beta-laktamaz saptanırsa, değer sadece amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam için geçerlidir.
Piperasilin-tazobaktam, Gram-negatif bakteriler	2	Piperasilin tazobaktam için seçilen sınır değer, sakınlı (ihtiyatlı) bir değer olup, aminopenisilin sınır değerine eşittir.
Sefotaksim	0.25	Sefotaksim ve seftraiksondan herhangi birine direnç değerinin de kullanılmamasını gerektirir.
Seftriakson	0.25	Sefotaksim ve seftraiksondan herhangi birine direnç değerinin de kullanılmamasını gerektirir.
İmipenem	2	Türe özgü sınır değer genellikle 2 mg/L'dir
Meropenem	2	Türe özgü sınır değerler 0.25 – 2 mg/L'dir.
Siprofloksasin	0.25	Türe özgü sınır değerler 0.25 – 1 mg/L'dir.
Moksifloksasin	0.25	Türe özgü sınır değerler 0.125 – 0.5 mg/L'dir.
Klindamisin, Gram-pozitif bakteriler	0.5	Türe özgü sınır değerler 0.25 – 0.5mg/L'dir.
Tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklini bildirin)	2	Tetrasiklinin (tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin için temsilcidir) türe özgü sınır değerleri 0.5 – 2 mg/L'dir.
Tigesiklin	0.5	Türe özgü sınır değerler 0.125 – 0.5 mg/L'dir.
Rifampisin, Gram-pozitif bakteriler	0.125	Türe özgü sınır değerler 0.06 – 0.125 mg/L'dir
Linezolid, Gram-pozitif bakteriler	2	Türe özgü sınır değerler 2 - 4 mg/L'dir.
Vankomisin, Gram-pozitif bakteriler	2	Türe özgü sınır değerler 2 mg/L'dir
Dalbavansin Gram-pozitif bakteriler	0.125	Türe özgü sınır değerler 0.125 mg/L'dir.
Trimetoprim-sulfametoksazol	2	Türe özgü sınır değerler 0.5 – 2 mg/L'dir

Tablo 2. Standart EUCAST sınır değer tablolarında yer almayan anaerob bakterilerin tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler ve bu antibiyotiklere karşı direnç olasılığını dışlayan göstergeler.

MİK değerini belirleyiniz ve direnç olasılığını dışlamak için tablodaki sayısal değerlerle kıyaslayınız. Sınır değeri belirlenmemiş ve MİK dağılımları bulunmayan veya tamamlanmamış türler için, EUCAST MİK değerinin belirlenmesini ve tabloda yer alan değerleri kullanarak (sakınımlı) ihtiyatla yorumlanmasını, önermektedir. Bu değerler EUCAST tarafından çalışmaları yapılmış türler, antibiyotikler ve sınır değerlere dayanmaktadır ve sadece kendine ait sınır değerleri bulunmayan türler için (ör. *Bilophila* spp., *Porphyromonas* spp., *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. (*C. perfringens* hariç), *Eggerthella* spp., *Eubacterium* spp., bazı *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp., ve *Staphylococcus saccharolyticus*) kullanılmalıdır.

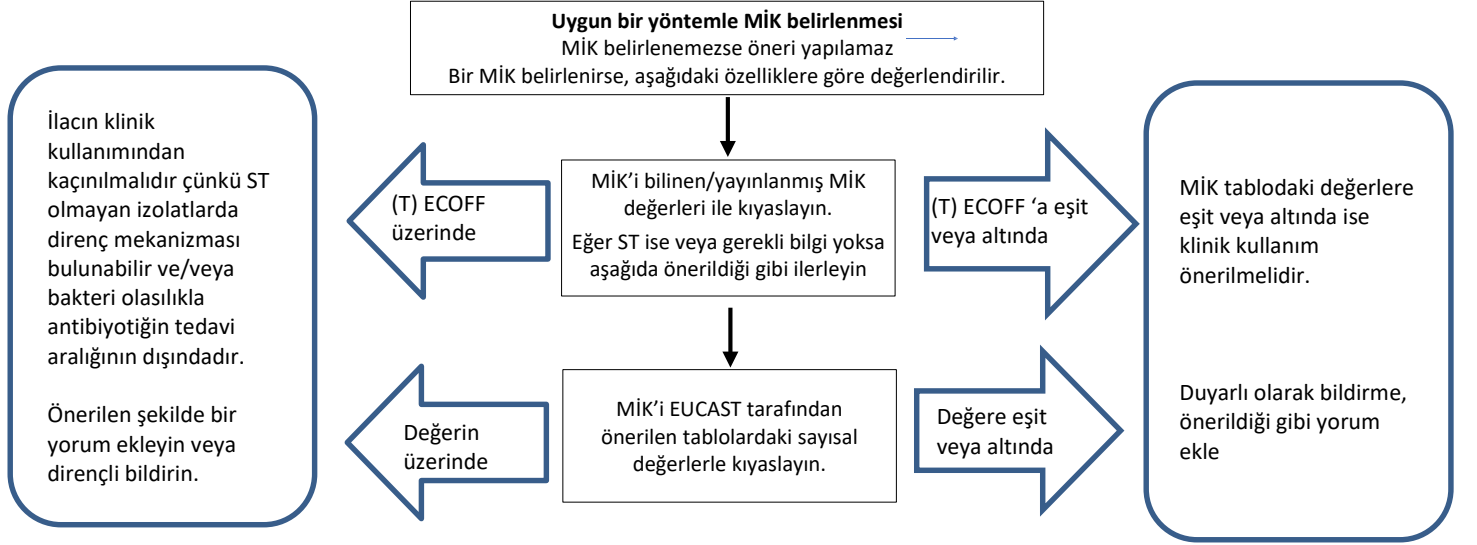
MİK değerleri tablodakilerden daha yüksek olan antibiyotiklerin klinik tedavide kullanımından kaçınılmalıdır. MİK düzeyi tablodakine eşit veya daha düşük olanların kullanımı ise, tedbirli olmak kaydı ile özendirilmelidir. S, I veya R şeklinde sonuç verilmemeli, onun yerine klinik tedaviyi olumlu veya olumsuz şekilde yönlendirecek bir yorum eklenmelidir. Önerilen değerler, (i) Güncel EUCAST listelerinde yer alan türlerdeki duyarlı (S veya I) sınır değerleri (ii) eğer bulunuyorsa sokak tipi bakterilerin MİK dağılımları ve (iii) FK/FD sınır değerlerine göre belirlenmiştir.

Aerob bakteriler için antibiyotikler ve notlar	Bakteri MİK değerinin daha yüksek olması halinde, antibiyotiğin tedavide kullanımından vazgeçilmesini gerektiren eşik değerler	Notlar
Benzilpenisilin	0.5	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.06 – 0.5 mg/L 'dir. Bu değer, beta-laktamaz üretiminden kuşullanılmadığı sürece, geçerlidir.
Amoksisilin	0.5	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.25 – 0.5 mg/L 'dir. Bu değer, beta-laktamaz üretiminden kuşullanılmadığı sürece, geçerlidir
Amoksisilin-klavulanik asit	0.5	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.25 – 0.5 mg/L 'dir.
Ampisilin-sulbaktam	0.5	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.25 – 0.5 mg/L 'dir.
Piperasilin-tazobaktam	2	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.5 – 2.0 mg/L 'dir.
Meropenem	1	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.03– 1 mg/L 'dir.
İmipenem	1	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.03– 1 mg/L 'dir.
Ertapenem	0.25	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.06– 0.5 mg/L 'dir.
Klindamisin	0.5	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.25mg/L 'dir.
Metronidazol	4	Diğer anaerob bakteriler için sınır değerler 0.5– 4 mg/L 'dir.
Vankomisin	2	Sadece az sayıda gram-pozitif bakteri için geçerlidir. Hedef türler için ortak sınır değer 2 mg/L'dir.
Linezolid (Gram-pozitif)	2	<i>Cutibacterium acnes</i> için sınır değer 2 mg/L'dir.
Rifampisin (Gram-pozitif)	0.125	EUCAST tablolarında yer almakta olan çoğu tür için, sınır değerler 0.06- 0.125 mg/L' dir.
Moksifloksasin (karışık enfeksiyonlar)	1	Moksifloksasin karışık anaerob enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. Ancak türe yönelik tedavide kullanılmaz. Diğer türler için sınır değerler 0.125-0.5 mg/L'dir. Anaerob türler için ise genellikle 0.5- 2 mg/L'dir.

Akış çizelgesi

İzolat tanımlanmıştır ve aşağıdakileri değerlendirmek için literatür taraması yapılabilmektedir:

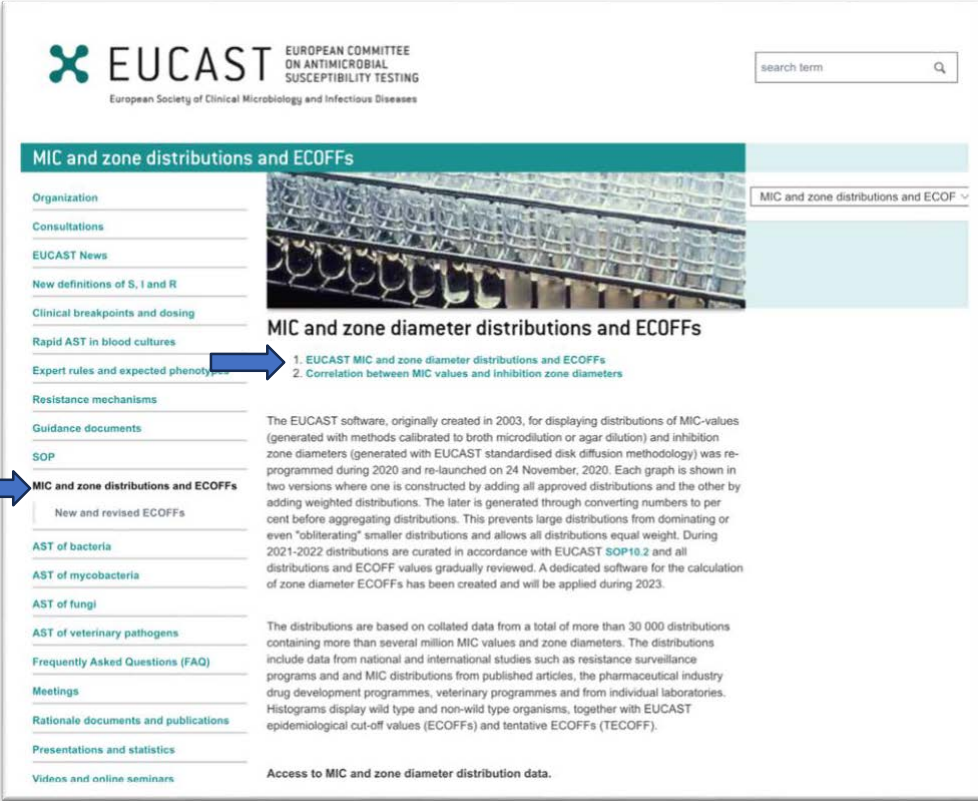
- Önem/söz konusu türün klinik önemi
- Test edilecek antibiyotikler ve hangi antibiyotikler ile olumlu bir klinik yanıt beklenmektedir.
- Test için besiyeri seçiminde yardımcı olabilecek üreme özellikleri



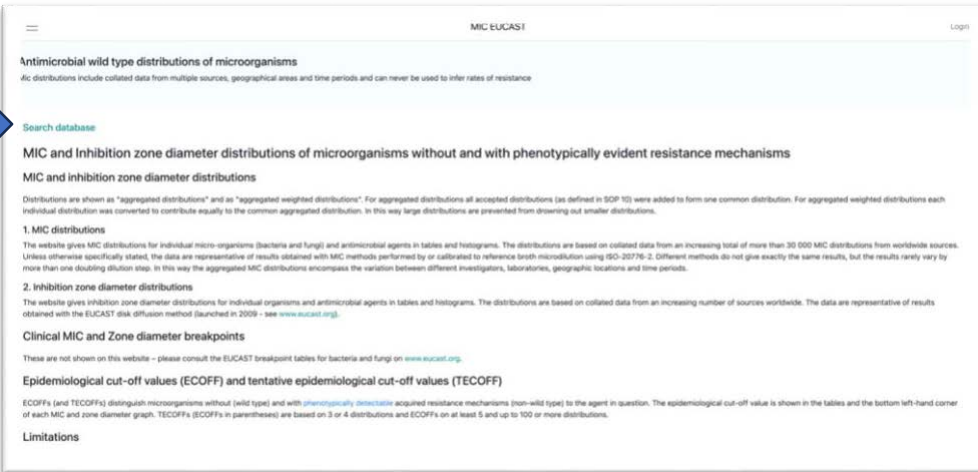
S* ST /sokak tipi izolatlar otomatikman tedavide kullanılan antibiyotiğe duyarlı olarak kabul edilemezler

EK “Sokak tipi dağılımı nasıl saptanmalıdır?”

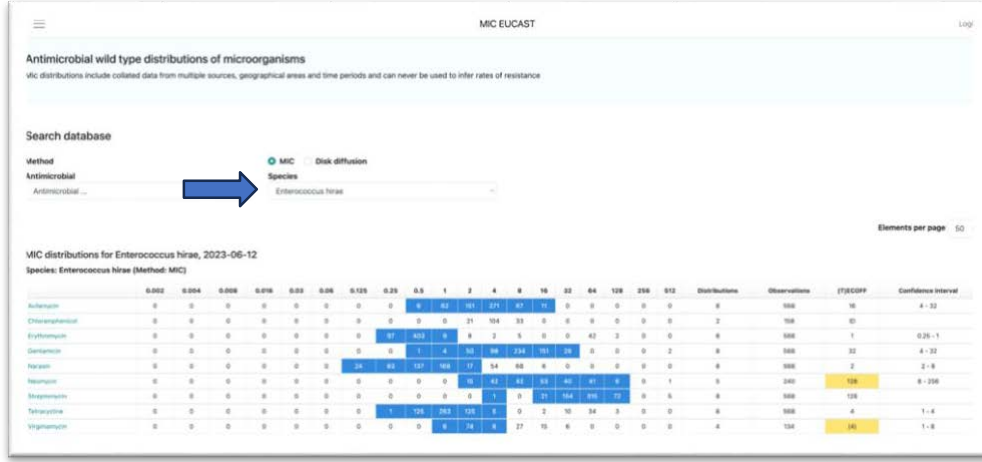
1. EUCAST web sayfasına girin (www.eucast.org)
2. “MIC and zone diameter distributions and ECOFFs” (MIK ve zon çapı dağılımları ve ECOFF değerleri) satırını tıklayın



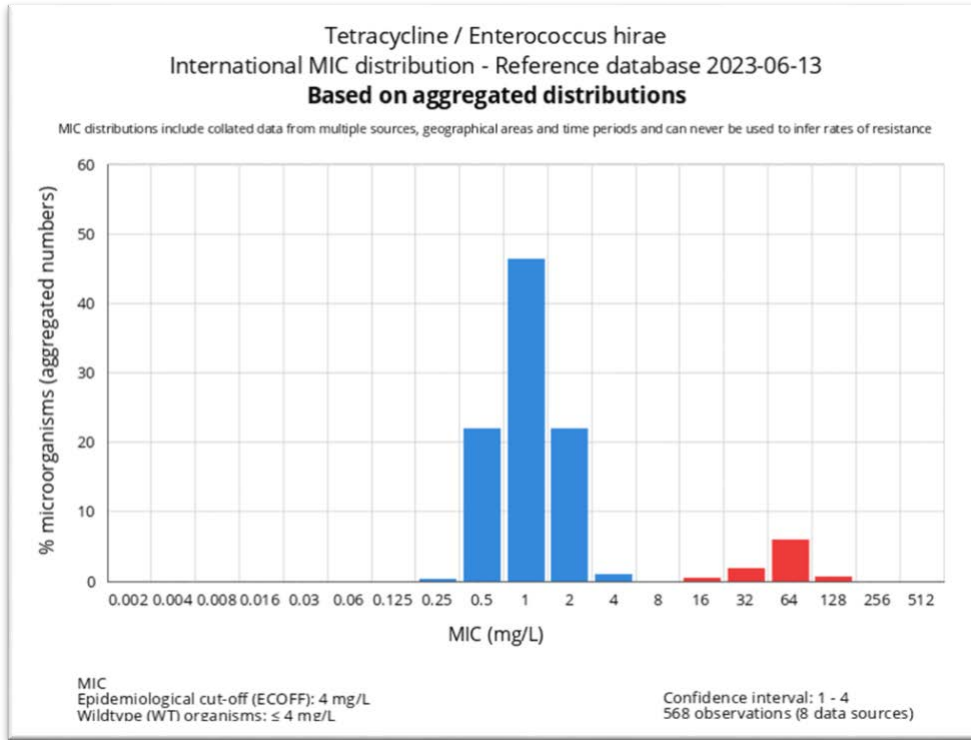
“Search database” satırını tıklayın.



... ve aşağıya çekilebilen listeden ilgilendiğiniz türü arayın. Eğer aradığınız tür veya yakın ilişkili bir bakteri listede yoksa, MİK dağılımı bulunmuyor demektir. MİK dağılımı varsa, MİK dağılımları bulunan antibiyotiklerin listelendiği bir tablo açılır.



MİK dağılımını görmek için antibiyotik adına tıklayın (örnekte “tetracycline”)



- WT değilse, tedavide o antibiyotiğin kullanımından kaçınılmasına ilişkin bir not eklenir.
- WT ise, her zaman antibiyotiğe duyarlı gibi düşünülmemelidir. Yukarıdaki kılavuz dokümanı izlenir.
- İzolatın WT olup olmadığı anlaşılıyorsa, yine yukarıdaki kılavuz dokümanı izlenir.