

Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık testleri

Prof. Dr. Deniz Gür

EUCAST

- Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi
- 2022 ve son güncellemeler

EUCAST Sınır Değerleri

(S)

- **Duyarlı, standart doz:** Antibiyotiğin standart dozda uygulanması ile tedavi başarısı olasılığının yüksek olması durumunda, izolat " Duyarlı, standart doz" olarak kategorize edilir.

EUCAST Sınır Değerleri

(I)

Duyarlı, yüksek doz: Antibiyotiğin yüksek dozda uygulanması veya enfeksiyon bölgesinde konsantrasyonunun arttırılması ile, tedavi başarısı olasılığının yüksek olması durumunda izolat "**Duyarlı, yüksek doz**"* olarak kategorize edilir.

*Artmış ilaç dozu, antibiyotiğin veriliş yolu, dozu, doz aralığı, infüzyon süresi, vücutta dağılımı ve vücuttan atılımının enfeksiyon yerindeki etkeni nasıl etkileyeceği ile ilişkilidir.

EUCAST Sınır Değerleri

(R)

- **Dirençli:** Antibiyotiğin yüksek dozda uygulanmasına karşın tedavi başarısızlığı olasılığının yüksek olması durumunda izolat "Dirençli "olarak kategorize edilir.

Yeni tanımlar

$S \leq 0.001 \text{ mg/L MİK}$

$S \geq 50 \text{ mm}$ Zon çapı

Fenotipik olarak saptanan herhangi bir direnç mekanizması olmayan sokak-tipi bakterileri, “Yüksek dozda duyarlı” (I) olarak kategorize etmek amacıyla konulmuş, sanal ve “ölçek dışı” bir değerdir.

Bu bakteri-antibiyotik kombinasyonları için hiç bir zaman "Duyarlı, standart dozda (S) bildirilmez.

Enterobacterales

Sefalosporinler ¹	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği(μg)	Zon çapı sınır değerleri(mm)			Notlar
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA	
Sefaklor	-	-			-	-		Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Enterobacterales için belirlenen sefalosporin sınır değerleri (ESBL ve plazmid kaynaklı AmpC dahil olmak üzere) klinik önemi olan tüm direnç mekanizmalarını saptayacaktır. Beta-laktamaz üreten bazı suşlar bu sınır değerlerle 3. veya 4. kuşak sefalosporinlere duyarlıdır ve saptandıkları gibi bildirilmelidirler, yani ESBL'nin varlığı veya yokluğu duyarlılık kategorisini tek başına etkilememektedir. ESBL saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önerilmektedir. 2/A. Sefadroksil ve/veya sefaleksine duyarlı olan izolatlar sefazoline " duyarlı, yüksek doz (I) olarak bildirilebilir. 3. Sıvı mikrodilüsyon ile MİK saptanması demir içermeyen Mueller-Hinton buyyonda yapılmalı ve özel yorumlama kriterlerine uyulmalıdır. Testin yapılışı ve yorumu için bkz. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. 4. AmpC üreten Enterobacterales suşlarının tanımlanması için sefoksitin ECOFF değerinin (8 mg/L) kullanılması yüksek duyarlılığa sahiptir ama bu antibiyotik geçirgenlik değişikliklerinden ve bazı karbapenemazlardan da etkilendiğinden özgüllüğü düşüktür. AmpC üretmeyen suşlar sokak tipidir, oysa plazmid kaynaklı AmpC üreten veya kromozom kaynaklı AmpC'yi aşırı üreten suşlar sokak tipi değildir. 5. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere avibaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 6. Farklı endikasyonlarda doz ayarlaması için dozaj tablosuna bakınız. 7. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Sefadroksil (sadece komplike olmayan	16	16		30	12	12		
Sefaleksil (sadece komplike olmayan	16	16		30	14	14		
Sefazolin (İYE), <i>E. coli</i> , and <i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. aerogenes</i> dışında)	0.001 ²	4 ²		30	50 ^A	20 ^A		
Sefepim	1	4		30	27	24		
Sefiderokol	2 ³	2 ³		30	22	22	18-22	
Sefiksime (sadece komplike olmayan	1	1		5	17	17		
Sefotaksim (menenjit dışında)	1	2		5	20	17		
Sefotaksim (menenjit)	1	1		5	20	20		
Sefoksitin(sadece tarama) ⁴	Not4	Not4		30	19	19		
Sefpodoksime (sadece komplike olmayan İYE)	1	1		10	21	21		
Seftarolin	0.5	0.5		5	23	23	22-23	
Seftazidim	1	4		10	22	19		
Seftazidim-avibaktam	8 ⁵	8 ⁵		10-4	13	13		
Seftibüten (İYE)	1	1		30	23	23		
Seftobiproil	0.25	0.25		5	23	23		
Seftolozae-tazobaktam ⁶	2 ⁷	2 ⁷		30-10	22	22	19-21	
Seftriakson (menenjit dışında)	1	2		30	25	22		
Seftriakson (menenjit)	1	1		30	25	25		
Sefuroksim iv, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. aerogenes</i> dışında), <i>Raoultella</i> spp. ve <i>P. Mirabilis</i>	0.001	8		30	50	19		
Sefuroksime oral (sadece komplike olmayan İYE), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. aerogenes</i> dışında), <i>Raoultella</i> spp. ve <i>P. Mirabilis</i>	8	8		30	19	19		

2/A. Sefadroksil ve/veya sefaleksine
duyarlı olan izolatlar sefazoline "

duyarlı, yüksek doz (I) olarak
bildirilebilir.

Enterobacterales

Karbapenemler ¹	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği(µg)	Zon çapı sınır değerleri(mm)			Notlar
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA	
Doripenem	1	2		10	24	21		Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Karbapenemaz üreten bazı suşlar güncel sınır değerlere göre duyarlıdır ve saptandıkları gibi bildirilmelidir, yani karbapenemazın varlığı veya yokluğu duyarlılık kategorisini tek başıJD etkilememektedir. Karbapenemaz saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önerilmektedir. Karbapenemaz üretiminin taranması amacıyla meropenem tarama eşik değeri olarak >0.125 mg/L (zon çapı <28 mm) önerilmektedir. 2. Morganella spp., Proteus spp. ve Providencia spp.'ye karşı imipenemin etkisinin içsel olarak düşük olması, tedavide imipenem için yüksek doz kullanımı gerektirmektedir. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere relebaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere vaborbaktamın konsantrasyonu 8 mg/L olarak sabitlenmiştir. A.TBA'da olan izolatlarda, eğer meropeneme dirençli ise meropenem-vaborbaktama dirençli olarak bildir. Eğer meropeneme dirençli değil ise araştır.
Ertapenem	0.5	0.5		10	25	25		
Imipenem, <i>Morganellaceae</i> dışındaki <i>Enterobacterales</i>	2	4		10	22	19		
Imipenem ² , <i>Morganellaceae</i>	0.001	4		10	50	19		
Imipenem-relebactam, <i>Morganellaceae</i> dışındaki <i>Enterobacterales</i>	2 ³	2 ³		10-25	22	22		
Meropenem (menenjit dışında)	2	8		10	22	16		
Meropenem (menenjit)	2	2		10	22	22		
Meropenem-vaborbaktam	8 ⁴	8 ⁴		20-10	20	20	15-19 ^A	

EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu sürüm 12.0, geçerlilik tarihi: 1.1.2022

Pseudomonas

Penisilinler	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)			Notlar
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA	
Benzilpenisilin	-	-			-	-		Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asitin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Ampisilin	-	-			-	-		
Ampisilin-sulbaktam	-	-			-	-		
Amoksisilin	-	-			-	-		
Amoksisilin-klavulanik asit	-	-			-	-		
Piperasilin	0.001	16		30	50	18	18-19	
Piperasilin-tazobaktam	0.001 ₁	16 ¹		30-6	50	18	18-19	
Tikarsilin	0.001	16		75	50	18		
Tikarsilin-klavulanik asit	0.001 ₂	16 ²		75-10	50	18		
Temosilin	-	-			-	-		
Fenoksimetilpenisilin	-	-			-	-		
Oksasilin	-	-			-	-		
Kloksasilin	-	-			-	-		
Dikloksasilin	-	-			-	-		
Flukloksasilin	-	-			-	-		
Mesillinam oral (pivmesillinam) (sadece komplike olmayan İYE)	-	-			-	-		



EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu sürüm 12.0, geçerlilik tarihi: 1.1.2022

Pseudomonas

Sefalosporinler	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
Sefaklor	-	-			-	-	
Sefadroksil	-	-			-	-	
Sefaleksim	-	-			-	-	
Sefazolin	-	-			-	-	
Sefepim	0.001	8		30	50	21	
Sefiderokol, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		30	22	22	14-22
Sefiksim	-	-			-	-	
Sefotaksim	-	-			-	-	
Sefoksitin	-	-			-	-	
Sefpodoksim	-	-			-	-	
Seftarolin	-	-			-	-	
Seftazidim	0.001	8		10	50	17	
Seftazidim-avibaktam, <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		10-4	17	17	16-17
Seftibuten	-	-			-	-	
Seftobiprol	YK	YK			YK	YK	
Seftolozan-tazobaktam ³ , <i>P. aeruginosa</i>	4 ⁴	4 ⁴		30-10	23	23	
Seftriakson	-	-			-	-	
Sefuroksim iv	-	-			-	-	
Sefuroksim oral	-	-			-	-	

Pseudomonas

Sınır değerler:

$S \leq 0.001$ mg/L MİK

$S \geq 50$ mm Zon çapı

- Doripenem
- İmipenem
- Siprofloksasin
- Levofloksasin
- Aztreonam

Acinetobacter

- Sınır değerler:
- $S \leq 0.001$ mg/L MİK
- $S \geq 50$ mm Zon çapı
- (Hiçbir zaman S olarak bildirilmez)
- Doripenem
- Siprofloksasin

S. maltophilia

- Trimetoprim-sulfametoksazol

(I)

Parantez içindeki sınır değerler

- Bir antibiyotik veya tür için ECOFF (epidemiyolojik "cut-off") değeri, fenotipik olarak saptanabilen kazanılmış direnç mekanizması içermeyen bakteriler için en yüksek MİK (veya en küçük zon çapı) dır.
- Parantez içindeki sınır değerler ilgili türlerin ECOFF değerleridir. Kazanılmış direnç mekanizması olan ve olmayan bakterileri birbirinden ayırdetmek için kullanılır.
- ECOFF'lar klinik duyarlılığı öngörmez.
- Bu antibiyotiklere ilişkin monoterapi için klinik kanıt çoğunlukla eksiktir, özgül bir endikasyonda veya başka etkili bir antibiyotik ile kombine edildiğinde kullanılabilir. Dirençli olan izolatlar (R) bildirilebilir, eğer S veya I bildirilecek ise yukarıdaki uyarıları içeren bir yorum eklenmelidir.

Parantez içindeki sınır değerler

Enterobacterales

Aminoglikozitler ^{1,2}	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)			Notlar
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA	
Amikasin (sistemik enfeksiyonlar)	(8) ¹	(8) ¹		30	(18) _A	(18) ^A		Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1/A. Parantez içindeki sınır değerlerin nasıl kullanılması gerektiği için bkz. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. 2. Sınır değerler Plesiomonas shigelloides için kullanılamaz çünkü aminoglikozidler bu türe karşı düşük içsel aktivite gösterirler.
Amikasin (idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar)	8	8		30	18	18		
Gentamisin (sistemik enfeksiyonlar)	(2) ¹	(2) ¹		10	(17) _A	(17) ^A		
Gentamisin (idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar)	2	2		10	17	17		
Netilmisin	IE	IE			IE	IE		
Tobramisin (sistemik enfeksiyonlar)	(2) ¹	(2) ¹		10	(16) _A	(16) ^A		
Tobramisin (idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar)	2	2		10	16	16		

Aminoglikozitlerde yeni sınır değerler(Ecoff)

- Not 1/A
- Aminoglikozitler, sistemik enfeksiyonlarda diğer aktif tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılmalıdır.
- “ Diğer aktif tedavi yöntemleri”, örneğin diğer bir antibiyotik, cerrahi ya da diğer işlemler veya bunların kombinasyonu olabilir. Ancak, kullanılacak diğer antibiyotige etkenin duyarlı olması önemlidir.
- EUCAST, Not 1/A’ daki metnin laboratuvarın revize sınır değerleri uygulamaya koymasının ardından rapora bir yorum olarak eklenmesini önermektedir.

Parantez içindeki sınır değerler

Enterobacterales

Çeşitli antibiyotikler	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
Kloramfenikol ¹	8	8		30	17	17	
Kolistin ²	(2) ³	(2) ³			Not A	Not A	
Daptomisin	-	-			-	-	
Fosfomisin iv	32 ⁴	32 ⁴		200 ^B	21 ^{C,D}	21 ^{C,D}	
Fosfomisin oral (sadece komplike olmayan İYE), <i>E. coli</i>	8 ⁴	8 ⁴		200 ^B	24 ^D	24 ^D	

Parantez içindeki sınır değerler

Kolistin

Pseudomonas (4) mg/L

Acinetobacter (2) mg/L

Teknik Belirsizlik

- ADT test standartlara çok uyularak yapıldığında bile bazı sorunlu alanlar bulunmaktadır.
- Bunlar ve duyarlılık kategorilerinin belirsizliği hakkında laboratuvarları uyarmak önemlidir.
- Yıllar boyunca elde edilen EUCAST verilerinin analizi ile Teknik Belirsizlik Alanı (TBA) olarak isimlendirilen bu tip durumlar tanımlanmıştır.

Teknik Belirsizlik

- TBA, ADT sonucunun irdelenmesi gereken bir belirsizlik bulunduğuna ilişkin bir uyarıdır.
- TBA özel durumlar dışında klinisyenlere iletilmemelidir, sadece güç olgularda tedavi seçenekleri tartışılırken bu bilgi paylaşılabilir.

TBA

Enterobacterales

Penisilinler ¹	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
➡ Amoksisilin-klavulanik asit ¹	8	8		20-10	19	19	19-20
Amoksisilin-klavulanik asit (sadece komplike olmayan İYE)	32	32		20-10	16	16	
➡ Piperacillin	<u>8</u>	<u>8</u>		30	<u>20</u>	<u>20</u>	
<u>Piperasilin-tazobaktam</u>	8	8	16	30-6	<u>20</u>	<u>20</u>	19

TBA

Enterobacterales

Florokinolonlar	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
<u>Siprofloksasin</u> ¹	<u>0.25</u>	<u>0.5</u>	0.5	5	<u>25</u>	<u>22</u>	22-24
<u>Siprofloksasin</u> , <u>Salmonella spp.</u>	<u>0.06</u>	<u>0.06</u>					

TBA çıkarsa ne yapmalı?

- Boş bırak, “test sonucu güvenilir değil” şeklinde yorum ile bildir.
- Duyarlılık kategorisini indir (S ise I, I ise R yap)
- Farklı bir test yöntemi ile doğrula (disk difüzyon veya MİK)

Notlar

- Kolistin
- Fosfomisin

Kolistin için duyarlılık testleri



- Disk difüzyon testi : agarda difüzyonu yavaş



- G-test: Yalancı Duyarlılık



- Otomatize sistemler: Duyarlılık düşük



- Sıvı dilüsyon yöntemleri:

- Kolistin için MİK belirlenmesi sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmalıdır.
- Kalite kontrol : kolistine **duyarlı** kalite kontrol suşu *E. coli* ATCC 25922 veya *P. aeruginosa* ATCC 27853
- ve kolistine **dirençli** kalite kontrol suşu *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitif) kullanılmalıdır.

Fosfomisin

Enterobacterales

Çeşitli antibiyotikler	MİK sınır değerleri (mg/L)			Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	TBA		S ≥	R <	TBA
<u>Fosfomisin iv</u>	32	32		200	21	21	
<u>Fosfomisin oral</u> <u>(sadece komplike</u> <u>olmayan İYE), E. coli</u>	8	8		200	24	24	

Fosfomisin için referans yöntem:

- Agar dilüsyon
- MİK değerleri glukoz-6-fosfat (25 mg/L) içeren besiyeri
- Disk testi sadece *E.coli* için!!!

<https://www.tmc-online.org/index.php?func=Content&ID=8>

<https://www.eucast.org>



Teşekkür ederim