DOI: 10.4274/mjima.galenos.2019.2019.23

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:23

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.23>

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:23'de Yayınlanmış Olan İngilizce Yazının Birebir Türkçe Versiyonudur.

EUCAST 2019 Kılavuzundaki Yeni ve Güncellenen Kavramlar: İlaçla Artmış Maruziyette Duyarlılık ve Metodolojik Tampon Alan

Novel and Revised Terms in the EUCAST 2019 Guideline: Susceptible, Increased Exposure and Area of Technical Uncertainty

Elif Seren TANRIVERDİ, Yücel DUMAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi, antibiyotik direnci, antibiyotik duyarlılık testi, antimikrobiyal ajan, akılcı antibiyotik kullanımı

Keywords: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, antibiotic resistance, antibiotic susceptibility test, antimicrobial agent, rational antibiotic use

Sayın Editör,

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi (EUCAST-European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing); 2019 kılavuzu öncesinde, antibiyotik duyarlılık test (ADT) sonuçlarını; duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak üç ana gruba kategorize etmekteydi^[1]. Bu kategorizasyonda bakterinin duyarlı rapor edilmesi klinik olarak kullanılacak antimikrobiyal ajan ile tedaviye yanıt alınma olasılığının yüksek olduğunu, dirençli rapor edilmesi ise tedaviye yanıt alınma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Ancak orta duyarlı tanımı, tedavi planlamasında ve ADT sonuçlarını yorumlamada farklı yaklaşımlara neden olduğundan EUCAST bu kategoriyi güncellemeye ihtiyaç duymuştur^[2]. Bu amaçla EUCAST, I kategorisini yeniden tanımlamak ve belirsizlikleri gidermek için 2015 yılında bir değişiklik önermiş, gelen yorumları ve önerileri resmi web sitesinde genel erişime açmıştır^[3]. Yapılan üç genel konsensüsten sonra I kategorisinin 1 Ocak 2019'dan itibaren uygulanacak tanımlaması EUCAST tarafından yeniden

belirlenmiştir^[4]. Ayrıca, güncel kılavuza yeni bir kavram olarak metodolojik tampon alan (areas of technical uncertainty-MTA) (MTA) eklenmiştir^[5].

Bu yazıda MTA kavramı ve I kategorisinin güncellenen tanımının açıklanması amaçlanmıştır.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi, 2002-2018 yılları arasındaki yayımlanan kılavuzlarında, S kategorisini duyarlı, I kategorisini orta duyarlı ve R kategorisi ise dirençli olarak sınıflandırılmaktaydı. Ancak I kategorisinin orta duyarlı olarak tanımlanması, antimikrobiyal ajanın terapötik etkinliğinin, hastaya verilecek ilaç doz ve/veya uygulama yolunun belirsizliğine neden olduğu ve klinisyenlerin ADT sonuçlarını yorumlamada sorunlara yol açtığı düşünüldüğünden EUCAST bu kategoriyi güncellemeye ihtiyaç duymuştur. Güncel kılavuzda S, I ve R harfleri değiştirilmemiş, S harfi ile raporlanan bir ADT sonucunda standart doz antimikrobiyal ajan kullanımında tedavi olasılığının yüksek olduğu, R harfi ile raporlandığında ise ilaç dozu artırılabilir tedavi olasılığının

Atıf: Tanrıverdi ES, Duman Y. Novel and Revised Terms in the EUCAST 2019 Guideline: Susceptible, Increased Exposure and Area of Technical Uncertainty. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8:23.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Seren Tanrıverdi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
E-posta: seren.tanriverdi@inonu.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 26.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 08.05.2019 ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0449-0356

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanma tarihi: 22 Temmuz 2019

düşük olduğu ifade edilmektedir. I kategorisinin tanımı ise ilaçla artmış maruziyette duyarlılık/ilâç doz ve uygulama yollarına (konsantrasyon) bağlı duyarlılık olarak güncellenmiştir^[4]. İlaçla artmış maruziyet kavramı bugüne kadar daha çok farmakokinetik çalışmalarda dikkat çekmekte idi^[6]. Bu kavram, antimikrobiyal ajanın dozu, verilış yolu, uygulama sıklığı değıştirildiğinde ya da bazı durumlarda ilacın farmakokinetik özelliklerinden dolayı enfeksiyon bölgesinde konsantrasyonunun artması anlamına gelmektedir^[7]. Örneğin beta-laktam grubu antimikrobiyal ajanlar, bolus enjeksiyon yerine, intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonlarında artış saptanmıştır^[8]. Diğer yandan özellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarında, idrar yolu ile atılımı gerçekleşen antimikrobiyal ajan kullanıldığında enfeksiyon bölgesinde doğal bir konsantrasyon artışı olmaktadır^[7].

Güncel kılavuzda; S, I, R kategorilerini birbirinden ayırmak için kullandığımız sınır değerlerinin; doz, uygulama şekli ve enfeksiyon bölgesindeki doğal konsantrasyonları ile ilgili olduğu görülmektedir. Ayrıca bu kılavuzda belirtilen sınır değerler tablosunda, bazı sınır değerlerin ilişkili olduğu doz ve uygulama şekli paylaşılmaktadır^[4].

Eski kılavuzlarda kullanılan orta duyarlı terimi, klinisyenleri tedavi için farklı bir duyarlı antimikrobiyal ajan seçimine yönlendirmekteydi^[9]. Bu durum kullanılabilecek antimikrobiyal ajana karşı hızla direnç gelişmesini önlemek için I kategorisinin tanımının güncellenmesinin ana nedenlerindendir. Güncel kılavuzda ise duyarlı geniş spektrumlu yeni antimikrobiyal ajanlar yerine, elimizdeki mevcut ilaçların kullanılması amaçlanmaktadır^[4].

Önceki EUCAST kılavuzları (2002–2018) bazı metodolojik belirsizliklere karşı uyarılar içermekteydi. Bu uyarılar; disk difüzyon yöntemi ile zon çapı belirlemede ve broth mikrodilüsyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri belirlemede kullanılan materyaller, inokulum miktarı, okuma farklılıkları gibi küçük ve göreceli olarak kontrol etmesi zor teknik ve metodolojik faktörlerdir^[7]. Kahlmeter'in^[9] EUCAST açısından I kategorisindeki değışiklik düşüncesinin "buffer zone that should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations" ifadesinde belirtildiğı gibi bir tampon alan olarak değeriendirilebileceğı görülmektedir. Bu nedenle 'areas of technical uncertainty' ifadesi 'metodolojik tampon alan' olarak çevrilmiştir.

Güncel kılavuzda, teknik veya metodolojik hataların olabileceğı bu durumlar, I kategorisi tanımından çıkarılmıştır^[5]. Metodolojik tampon alan kavramı, yorumun kesin olmadığı, S, I ve R kategorizasyonunun şüpheli olduğu bir MİK değeri ve/veya zon çapını ifade etmektedir. EUCAST; MTA kavramını, ADT sonuçlarındaki varyasyonları azaltmak ve S, I, R kategorizasyonundaki şüpheli olabilecek sınır değerleri gidermek

için tanımlamıştır^[6]. EUCAST; yayınladığı 2019 kılavuzu ile bu metodolojik hataları ve buna bağı farklı yorumlamaları azaltmayı amaçlamıştır. Metodolojik tampon alan değeri, yıllar boyunca yapılan EUCAST çalışmalarının verileri ile belirlenmiştir^[5].

ADT sonuçlarının, MTA sınır değeri aralığında çıkması durumunda; klinisyene raporlanmadan/bildirmeden önce laboratuvarda yapılması gereken basamakları şu şekilde açıklamaktadır^[5]:

1. ADT sonucunda teknik bir hata olabileceğı düşünölüyorsa; testin tekrarlanması önerilmektedir.

ADT sonuçlarına göre hastada kullanılabilecek duyarlı antimikrobiyal ajan seçeneğı kısıtlı ise MTA değeriindeki antimikrobiyal ajanların alternatif bir test (MİK, genotip tayini vs.) ile doğrulanması önerilmektedir. Çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmalara karşı farklı antimikrobiyal ajanların MİK değeriinin belirlenmesi ve ADT sonucunun genişletilmesi tavsiye edilmektedir. Örneğin; çoklu antibiyotik direnci gösteren Gram-olumsuz bakterilerde yeni sefalosporin-inhibitör kombinasyonları ve kolistin ile ADT genişletilmektedir^[10]. Bazı durumlarda ise bakterinin direnç mekanizmasıyla ilgili daha detaylı bilgi edinmek için fenotipik ya da genotipik tayin gerekebilir.

2. ADT raporunda duyarlı başka terapötik alternatifler varsa, MTA sınır değeri aralığında çıkan antimikrobiyal ajanı dirençli olarak rapor etmek, daha doğru bir yaklaşım olacaktır.
3. ADT sonucu, diğer basamakları yapmamıza rağmen hala MTA sınır değeri aralığında çıkarsa, rapora antimikrobiyal ajanın duyarlılık kategorizasyonundaki belirsizlik belirtilmelidir. Ciddi olgularda klinisyen ile iletişim kurulabilir.

EUCAST tarafından hazırlanan 2019 (v.9.0) kılavuzundaki bu güncellemelerin özellikle klinisyenler tarafından bilinirliğı kısıtlı olmasına rağmen akılcı antibiyotik kullanımı açısından çok daha faydalı olacağı ve yeni antimikrobiyal ajanlara karşı hızlı direnç gelişiminin önlenebileceğı kanısındayız. Değışikliklerin aynı zamanda, laboratuvar uygulamalarında tıbbi mikrobiyoloji uzmanlarına rehber olması ve klinik pratikte enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları tarafından tedavi planlaması esnasında göz önünde bulundurulması son derece önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Onam formu gerekmemektedir.

Hakem Değeriendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişiler tarafından değeriendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.S.T., Y.D., Dizayn: E.S.T., Literatür Arama: E.S.T., Yazan: E.S.T., Y.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 8.1, valid, 2018. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf.
2. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Proposed modifications to EUCAST definition of the Intermediate category 2nd consultation. 2017. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2017/Intermediate_category_-_2nd_consultation_2017.pdf
3. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Proposed modifications to EUCAST definition of the intermediate category. 2016. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2016/20160919_Intermediate_consultation_comments_and_responses.pdf
4. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 9.0, 2019. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf
5. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Area of Technical Uncertainty (ATU) in antimicrobial susceptibility testing, version 9.0, 2019. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Area_of_Technical_Uncertainty_-_guidance_2019-1.pdf
6. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015;21:319-29.
7. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Redefining susceptibility testing categories S, I and R, version 9.0, 2019. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pdf
8. Moehring R, Sarubbi C. Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics>
9. Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:894-5.
10. EUCAST proposes to retain susceptibility categories "S, I, and R" but to change the definitions to "Susceptible, standard dosing regimen", "Susceptible, increased exposure", and "Resistant". Consultation (3rd) February 23 – April 10, 2018. Last accessed date: 06.06.2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/EUCAST_intermediate_2018_February_23_General_Consultation.pdf