

Vankomisine Dirençli Enterokoklarda Direnç Mekanizmaları ve Klinik Önemi

*Uzm. Dr. Nurbanu Sezak
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. ve Klinik
Mikrobiyoloji AD.*

Sunum içeriđi

- Enterokokal nozokomiyal enfeksiyonlar
- Vankomisin direncinin mortaliteye etkisi
- Virulans faktörleri
- Direnç özellikleri
- Direnç mekanizması
- Kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimindeki risk faktörleri
- Tedavi yaklaşımları
- Kontrol önlemleri

“İntestinal kaynaklı gram (+) kok”

- GIS flora üyesi
- Ağız boşluğu, vajen, hepatobiliyer sistem, yumuşak dokuda kolonizasyon
- İmmun sistem bozukluğunda endojen kaynaklı enfeksiyon

■ Enterokokal nozokomiyal enfeksiyonlar

– %62 Üriner sistem

– %25 Abdominopelvik

– %10 Bakteriyemi

■ %2 Endokardit

■ Mortalite-Altta yatan hastalık ?

– Termal yanık

– Dekübit ülseri

– Diyabetik ayak

Association between Resistance to Vancomycin and Death in Cases of *Enterococcus faecium* Bacteremia

Jane M. Garbutt,¹ Madhuri Ventrapragada,²
Benjamin Littenberg,¹ and Linda M. Mundy²

From the Divisions of ¹General Medical Sciences and ²Infectious Diseases, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

- VRE bakteriyemi (46/69)
- Vankomisin direncinin mortaliteye etkisi yok

Determinants of Vancomycin Resistance and Mortality Rates in Enterococcal Bacteremia

A Prospective Multicenter Study

Emanuel N. Vergis, MD; Mary K. Hayden, MD; Joseph W. Chow, MD; David R. Snyderman, MD; Marcus J. Zervos, MD; Peter K. Linden, MD; Marilyn M. Wagener, MPH; Barbara Schmitt, RN, BSN; and Robert R. Muder, MD

- VRE bakteriyemi (147/398)
 - Önceki vankomisin kullanımı
 - Önceki kortikosteroid kullanımı
 - APACHE II skoru
- Mortalite %19
 - Vankomisin kullanımı
 - APACHE II skoru
 - Hematolojik malignite
- Sağ kalım
 - 48 saat içinde etkin tedavi başlanması

Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis

Carlos A. DiazGranados,^{1,3} Shanta M. Zimmer,¹ Mitchel Klein,² and John A. Jernigan¹

- 1988-2003 verileri
- Enterokokal bakteriyemide vankomisin direncinin varlığı, mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörü

Virulans faktörleri

■ İntestinal kolonizasyon

Bakteri virulans faktörleri

Konak savunma mekanizmaları

■ Antibiyotik direnci

- Virulan suşların seçimi
- *E.faecalis* X *E.faecium*

■ Sitolizin

- Hemolitik (insan ve at eritrositleri)
- Antibiyotik direnci daha sık
- Plazmid, kromozomal
- Toksik
- Bakteriosin
- Hücre dışında enzimatik aktivasyon → Tedavide hedef

Ike Y, Hashimoto H, Clewell DB. High incidence of hemolysin production by *Enterococcus (Streptococcus) faecalis* strains associated with human parenteral infections. J Clin Microbiol. 1987 Aug;25(8):1524-8.

■ Agregasyon faktörü

- Plazmid transferi
- Bakteri agregasyonu
- Hücreye ve yüzeye tutunma
- İntrasellüler yaşama
- Süperantijen-Doku hasarı
- Fago-lizozom oluşumunun engellenmesi

Kreft B., Marre R., Schramm U and Wirth R., Aggregation substance of *Enterococcus faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. Infect Immun, 1992; 60:25-30.

■ Jelatinaz

- Zn-metalloproteaz
- *fsr* lokusu
- Biofilm oluşumu

Waters CM, Antipora MH, Murray BE, Dunny GM. Role of the *Enterococcus faecalis* GeE protease in determination of cellular chain length, supernatant pheromone levels, and degradation of fibrin and misfolded surface proteins. *J Bacteriol.* 2003 Jun;185(12):3613-23.

Pillai SK, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Murray BE, Inouye RT. Effects of glucose on *fsr*-mediated biofilm formation in *Enterococcus faecalis*. *J Infect Dis.* 2004 Sep 1;190(5):967-70.

■ Ekstrasellüler süperoksit

- İnvaziv enfeksiyon
- Bakteri yaşam süresinin uzaması

■ Ekstrasellüler yüzey proteini (esp)

- Kolonizasyon (karboksi ucu)
- İmmun yanıttan kaçış
- Patojen *E.faecalis* suşlarında

Shankar V, Baghdayan AS, Huycke MM, Lindahl G, Gilmore MS. Infection-derived *Enterococcus faecalis* strains are enriched in esp, a gene encoding a novel surface protein. Infect Immun. 1999 Jan;67(1):193-200.

■ Kapsüler polisakkarit antijen

- Hücre duvarı β -D glikoz 1 fosfat, teikoik asit, tetraheteroglikan komponentleri
- Opsonizasyon için hedef
- Aşı çalışmaları

Faktör	<i>E.faecalis</i>	<i>E.faecium</i>
Antibiyotik direnci	+	++
Sitolizin	+	-
Agregasyon faktörü	+	Nadir
Jelatinaz	+	-
Süperoksit	+	Nadir
Yüzey proteini	+	-



Direnç özellikleri

- Son 3 dekatta giderek artan önem
- İntrensek direnç
- Kazanılmış direnç
- En sık *E.faecalis* ve *E.faecium*

Direnç şekilleri

İntrensek direnç

- Düşük düzey aminoglikozid
- β -laktam
- Düşük düzey linkozamid
- TMP-SXT (in vivo)
- Q/D (*E.faecalis*)

Edinsel direnç

- Yüksek düzey aminoglikozid
- β -laktam (PBP değişikliği)
- Florokinolon
- Yüksek düzey linkozamid
- Makrolid
- Diğer

Antimikrobiyal Duyarlılık

Ajan	<i>E.faecalis</i>		<i>E.faecium</i>	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Penisilin	2	4	16	64
Ampisilin	1	1	8	32
Piperasilin	2	4	16	64
İmipenem	2	2	16	32
Vankomisin	2	2	1	2
Teikoplanin	0.5	1	0.5	1
Tetrasiklin	>16	>16	>16	>16
Kloramfenikol	8	>16	4	16
Eritromisin	>256	>256	>256	>256
Siprofloksasilin	1	2	4	16
Linezolid	2	4	2	4
Q/D	4	16	0.5	4
Daptomisin	0.5	1	2	4

Vankomisin direnci

- İntrensek direnç
- Edinilmiş direnç
- Ligaz aktivitesi
- Zincir sonuna laktat veya serin eklenmesi

■ D-ala-D-ala-laktat

- VanA
- VanB
- VanD

■ D-ala-D-ala-serin

- VanC
- VanE

Vankomisin direncinin mekanizması

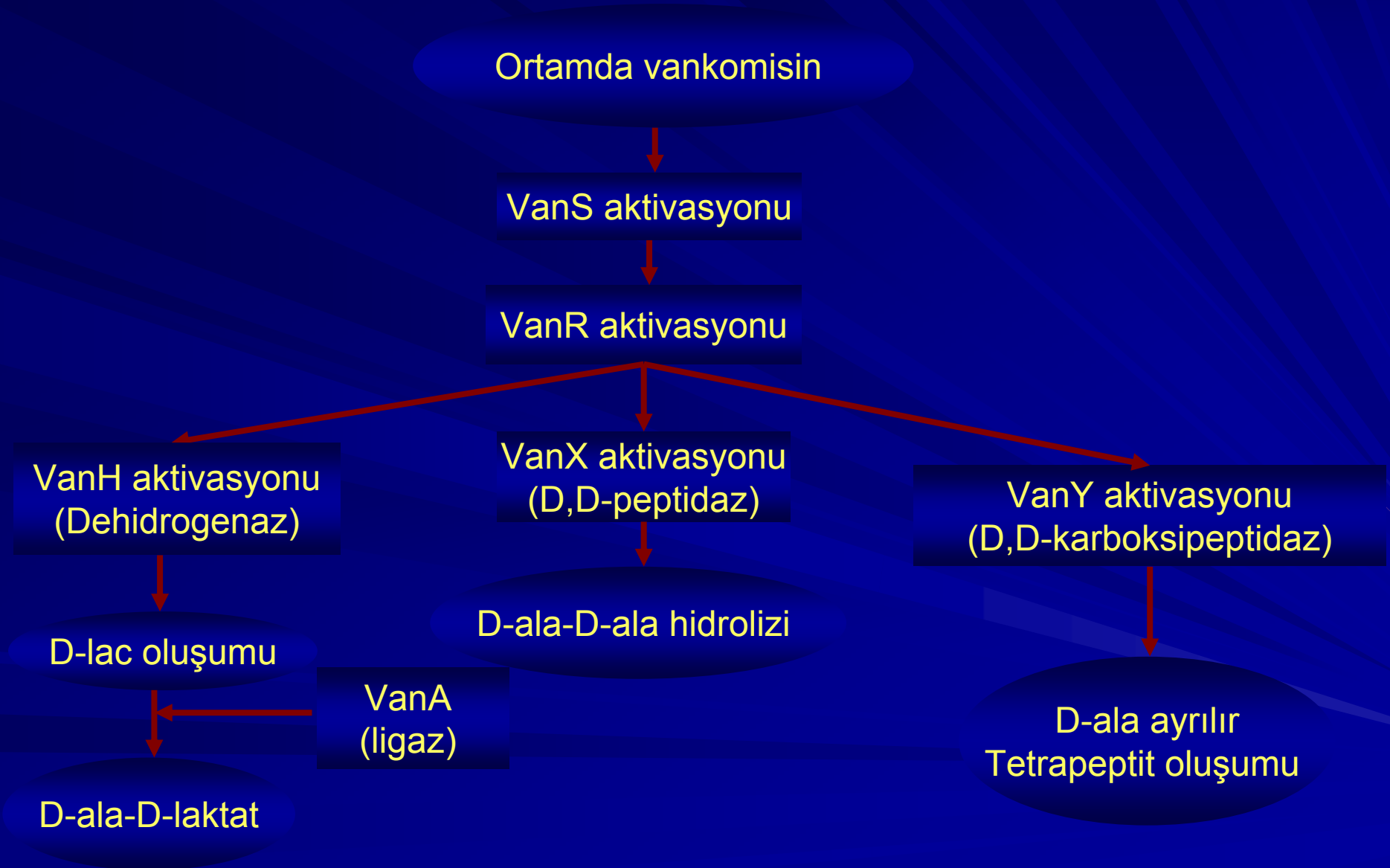
- 1988- Fransa-Plazmid
- 1993- Tn1546
- AKTARILABİLME

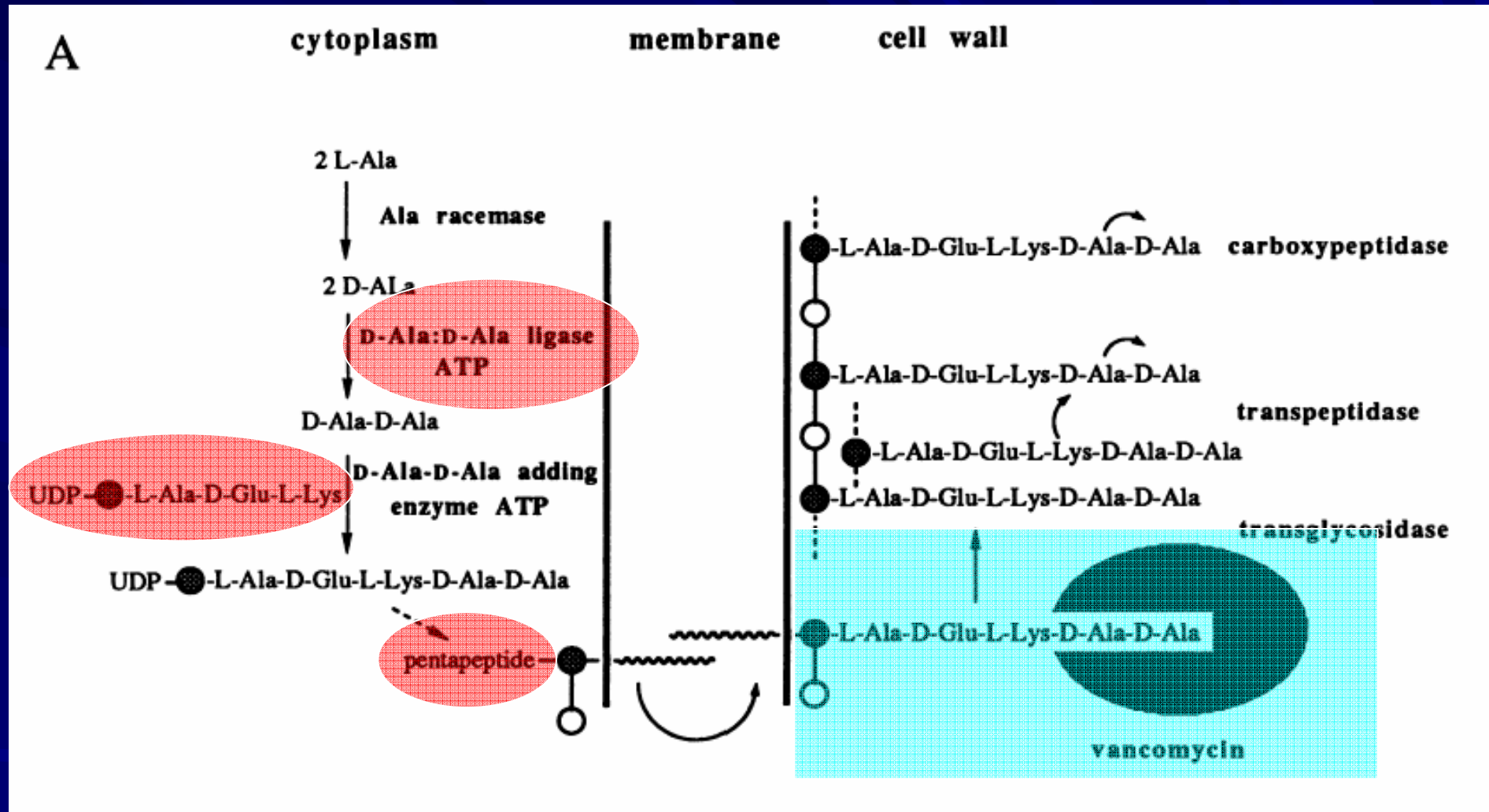
Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P., Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptideresistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. J Bacteriol. 1993 Jan;175(1):117-27.

VanA

- MİK değerleri
 - Vankomisin için $>64 \mu\text{g/ml}$
 - Teikoplanin için $>16 \mu\text{g/ml}$
- Ekspresyon genleri
 - Tn 1546
 - Tn 5482
- İndüklenebilir, aktarılabılır
- Vankomisin varlığında PBP artışı, β -laktam duyarlılığında artış
- Avrupa'da baskın tip

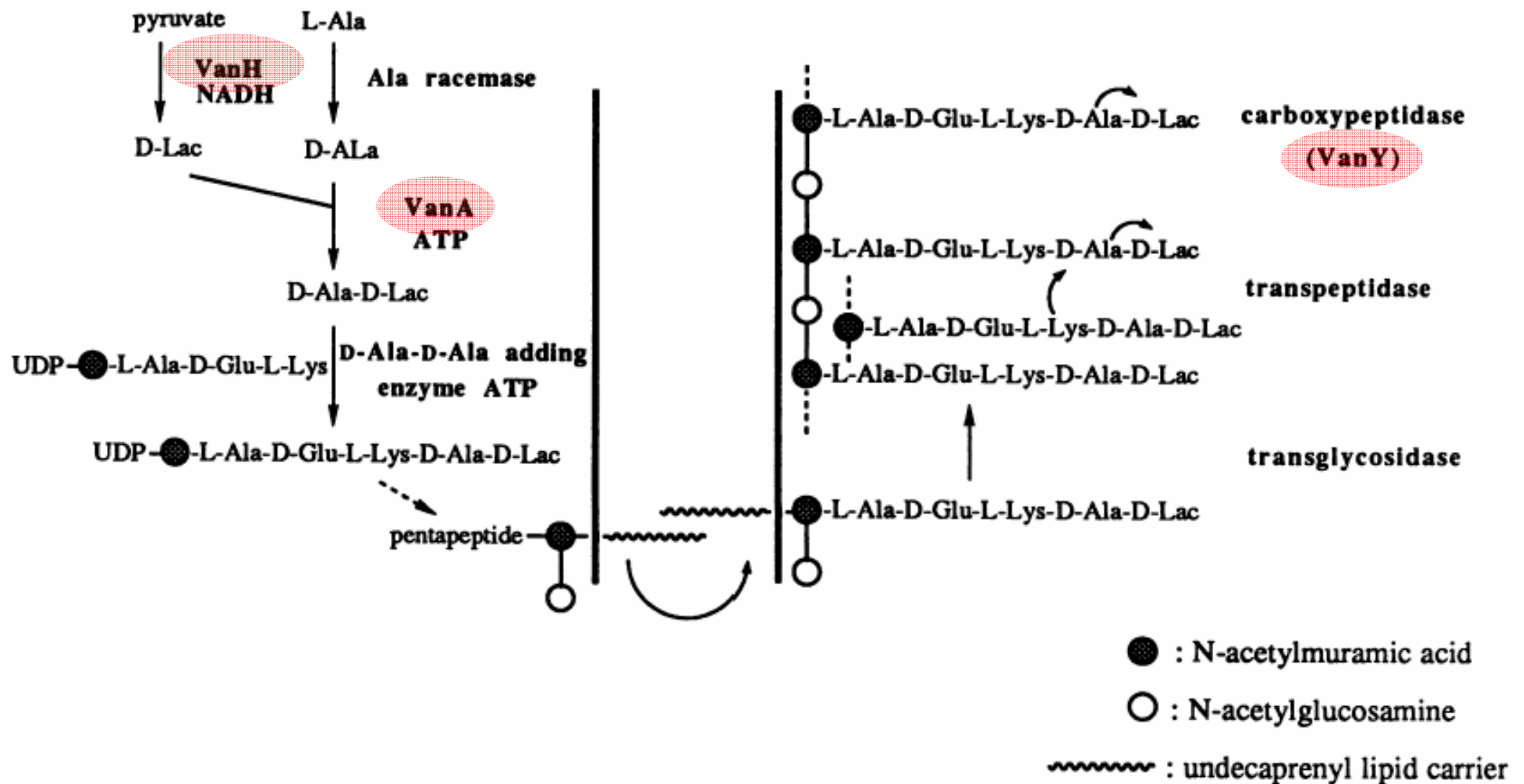
VanA tipi direnç





Arthur M., Courvalin P., Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci., Antimicrob Agents Chemother 1993;37, 8:1563-71.

B



Arthur M., Courvalin P., Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci., Antimicrob Agents Chemother 1993;37, 8:1563-71.

VanA direnç uyarıcıları

- Vankomisin
- Teikoplanin
- Avoparsin
- Ristosetin
- Basitrasin
- Polimiksin B
- Robenidin

VanB tipi direnç

- VanA ligaz ile %76 aa benzerliği
- 3 farklı subtip
- Kromozomal
- Tn 1547, Tn 5382
- Plazmid
- ABD'de baskın tip
- *E.faecium* ve *E.faecalis*

- Kaynak ? (*Eggerthella lenta*, *Clostridium innocuum*)

Stinear TP, Olden DC, Johnson PD, Davies JK, Grayson ML. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. Lancet. 2001 Mar 17;357(9259):855-6.

Özellik	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE	VanG
Vankomisin	>64	4->1024	2-32	16-256	16	16
Teikoplanin	>16	0.25-2	0.12-2	2-64	0.5	0.5
Kaynak	E	E	i	E	E	?
Yer	Tn1546 Tn5482	Tn1547 Tn5382	Kr	Kr	Kr	?
Prekürsör	Laktat	Laktat	Serin	Laktat	Serin	Serin
Transfer	+	+	-	-	-	?
İndüklenme vankomisin/ teikoplanin	+/+	+/-	+/-	-	+	?
Mikro organizma	Hepsi	<i>E.Faecalis</i> <i>E.Faecium</i> <i>E.gallinorum</i> <i>E.flavescens</i>	<i>E.gallinorum</i> <i>E.flavescens</i>	<i>E.faecium</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>E.faecalis</i>



β -laktam direnci

- Azalmış duyarlılık
 - *E.faecium*'da daha çok
 - PBP5
- β -laktamaz yapımı

■ β -laktamaz yapımı

- Nadir
- β -laktamaz inhibitörlerine duyarlı
- Genellikle yüksek düzey aminoglikozid direnci ile birlikte
- Düşük düzeyde, indüklenmez
- Nitrosefin deneyi

Murray BE, Mederski-Samaroj B. Transferable beta-lactamase. A new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. J Clin Invest. 1983 Sep;72(3):1168-71.

Aminoglikozid direnci

- Düşük düzey intrinsek direnç

- Fakültatif anaerop

Yüksek düzey aminoglikozid direnci

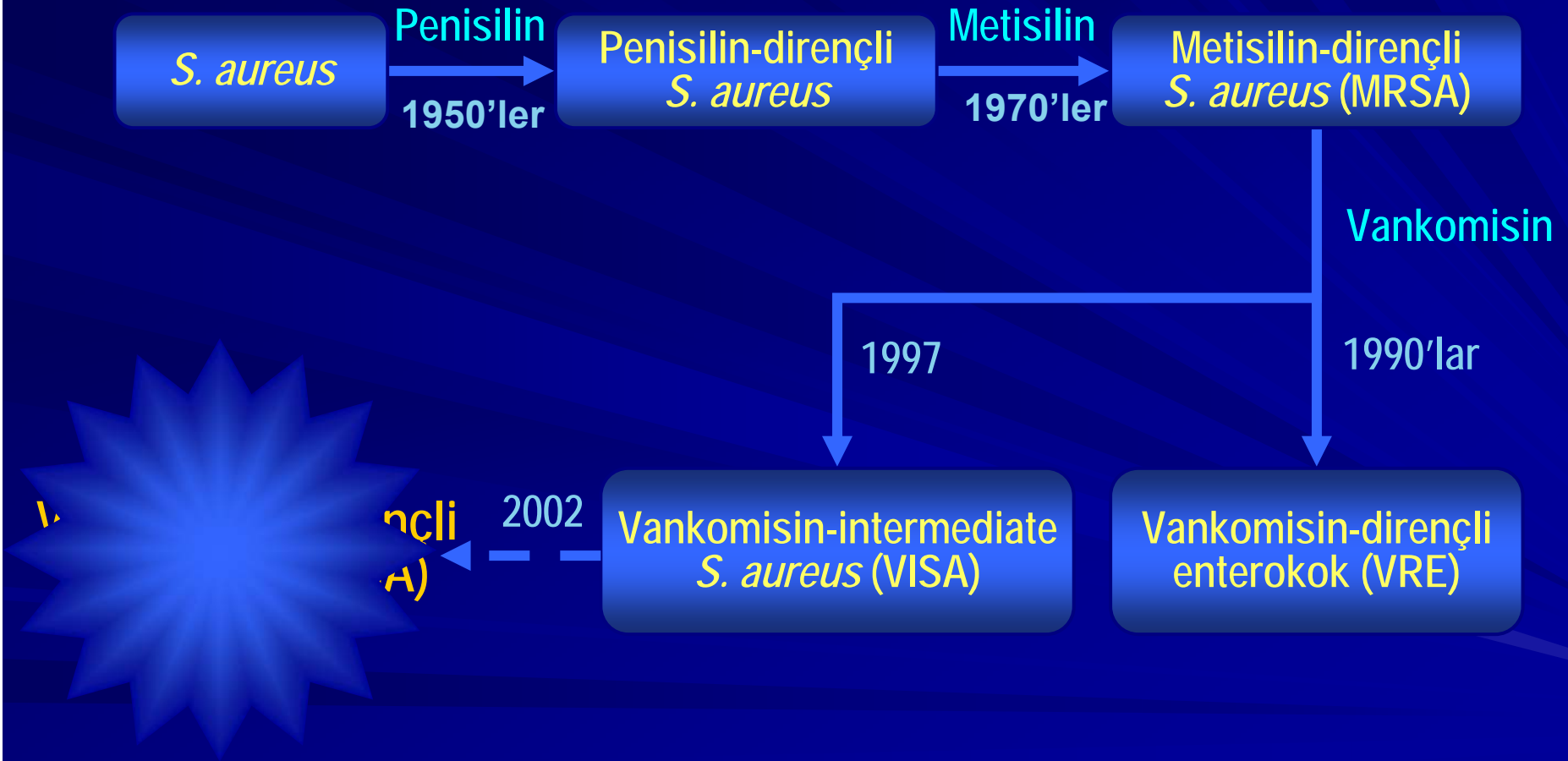
- Aminoglikozid modifiye edici enzimler
 - Gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, kanamisin
 - Aktarılabilir
 - 2''-fosfotransferaz-6'-asetiltransferaz

Leclercq R, Dutka-Malen S, Brisson-Noel A, Molinas C, Derlot E, Arthur M, Duval J, Courvalin P. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. Clin Infect Dis. 1992 Sep;15(3):495-501.

- Ribozomal mutasyon
 - Streptomisin
 - Ribozoma bağlanma azalır
 - Transfer edilemez
 - Plazmid üzerinde olursa daha düşük düzey direnç

Eliopoulos GM, Farber BF, Murray BE, Wennersten C, Moellering RC Jr. Ribosomal resistance of clinical enterococcal to streptomycin isolates. Antimicrob Agents Chemother. 1984 Mar;25(3):398-9.

Direnç gelişiminin zaman içindeki seyri



MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:565-567

Enterokok kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörleri

- Uzun süreli hastanede yatış
- Yoğun bakımda kalma
- Ağır seyirli hastalık
- Batın içi cerrahi
- Enteral beslenme

- Çoklu antibiyotik kullanımı
 - Klindamisin, sefalosporin, aztreonam, kinolon, aminoglikozid, metronidazol
- Ventilatör kullanımı
- Santral venöz kateter
- APACHE-II skoru
- SIRS
- Şok

VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörleri


- Hastanede uzun süreli yatış
- Yoğun bakım ünitesinde uzun süre bulunma
- Hastane içinde servisler arası nakil
- Karaciğer naklinden sonra cerrahi re-eksplorasyon ihtiyacı
- Enteral tüple beslenme
- Vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı

- Sukralfat kullanımı
- Malignansi
- Yüksek APACHEII skoru
- Nötropeni
- Antianaerop antibiyotik kullanımı
- Kemik iliği nakli ve bu hastaların izlendiği serviste yatış
- KBY

- VRE ile kontamine olmuş tıbbi alete maruziyet
- VRE olgusunun yakınında yatma
- Aynı zaman diliminde VRE'li hastaya bakım veren hemşire tarafından bakım verilmesi

Tedavi yaklaşımları

Normal konakta, duyarlı enterokok

- Üriner sistem, intraabdominal ve yumuşak doku enfeksiyonlarında  monoterapi
 - Penisilin
 - Ampisilin
 - Vankomisin
- Kan dolaşımı enfeksiyonunda
 - Kateter çıkarılmayabilir

■ Polimikrobiyal intraabdominal enfeksiyon

- Deneysel
- Klindamisin-gentamisin
- Metronidazol-gentamisin
- Bakteriyostatik etki

Willey SH, Hinds RG, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Effects of clindamycin and gentamicin and other antimicrobial combinations against enterococci in an experimental model of intra-abdominal abscess. Surg Gynecol Obstet. 1989 Sep;169(3):199-202.

- Van A tipi direnç

- Glikopeptid-aminoglikozid kombinasyonu etkisiz

- Van B tipi direnç

- Teikoplanin-aminoglikozid kombinasyonu

- Tedaviye β -laktam eklenebilir

Herman DJ, Gerding DN. Screening and treatment of infections caused by resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Feb;35(2):215-9.

Üriner sistem enfeksiyonu

■ Nitrofurantoin

Zhanel GG, Hoban DJ, Karlowsky JA. Nitrofurantoin is active against vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jan;45(1):324-6.

■ Fosfomisin

- Yüksek doz
- Kombine tedavi

Allerberger F, Klare I. In-vitro activity of fosfomicin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Feb;43(2):211-7.

■ Oritovansin

- Glikopeptid
- Endokarditte etki?
- Direnç gelişimi bildirilmiş
 - Yüksek doz
 - Kombine kullanım

van Tiel FH, van den Bogaard TE. In-vitro susceptibility to LY333328 of vancomycin-resistant enterococci isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother.* 1997 Nov;40(5):733-4.

Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P. Moderate-level resistance to glycopeptide LY333328 mediated by genes of the vanA and vanB clusters in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Aug;43(8):1875-80.

■ Zirasin

– Everninomisin

- İn vitro çalışma sonuçları umut verici
- Deneysel hayvan modelinde sonuçlar parlak değil

Souli M, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM. In vivo activities of evernimicin (SCH 27899) against vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant enterococci in experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Oct;44(10):2733-9.

■ Glisiklinler

- Bakteriyostatik
- 30S ribozomal subunit
- Tigesiklin
- VRE suşlarında düşük MIC değerleri

Noskin G.A., Tigecycline: A new glycylycline for treatment of serious infections, Clin Infect Dis, 2005; 41:s303-14.

■ Linezolid

- Oksazolidinon
- 50s ribozom- tRNA ilişkisi

Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 15;33(4):477-82.

■ Kinupristin/dalfopristin (*E.faecium*)

- Streptogramin
- Bakteriyostatik
- Ampisilinden daha az etkili
- Ampisilin ile antagonistik
- Aminoglikozid ile sinerji yok

Fass RJ. In vitro activity of RP 59500, a semisynthetic injectable pristinamycin, against staphylococci, streptococci, and enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Mar; 35(3):553-9

Collins LA, Malanoski GJ, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. In vitro activity of RP59500, an injectable streptogramin antibiotic, against vancomycin-resistant gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Mar; 37(3):598-601.

Korunma ve kontrol

- Uygun vankomisin kullanımı
- Hastane personelinin eğitimi
- Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı
- Kontrol önlemlerinin uygulanması

Uygun vankomisin kullanımı

- Ciddi dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonu
- Ciddi β -laktam allerjisi
- Metronidazole yanıtızsız ciddi antibiyotik ilişkili ishal
- AHA önerilerine uygun enfektif endokardit profilaksisi
- MRSA ve MRSE enfeksiyon oranının yüksek olduğu merkezde majör cerrahi girişim öncesi profilaksi

Uygun olmayan vankomisin kullanımı

- Rutin cerrahi profilaksi
- Ampirik febril nütropeni tedavisi
- Tek kan kültüründe MRSE üremesi
- Ampirik başlanan tedaviye etken olmamasına rağmen devam edilmesi
- Vasküler kateter varlığında profilaksi
- GİS dekontaminasyonu

- Antibiyotik ilişkili ishal tedavisi
- MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu
- SGA bebekte profilaksi
- SAPD veya HD hastalarında rutin profilaksi
- KBY hastasında β -laktam duyarlı bakteri enfeksiyonunun tedavisi
- İrrigasyon amaçlı ya da topikal kullanım

Kontrol önlemleri

- VRE pozitif hastaların tek başına veya birarada yatırılması
- Odaya girilirken eldiven giyilmesi
- Hastada idrar/gayta inkontinansı, ileostomi, kolostomi, açık yara drenajı varlığında odaya girilirken önlük giyilmesi
- Eldiven ve önlüğün odada bırakılarak ellerin yıkanması
- Odalar arası eşya transferinin engellenmesi

- Personelin ayrılması
- Personel taşıyıcılığının kontrolü
- Ortam kontaminasyonunun engellenmesi
- Yayılım paternlerinin saptanması

Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance.
Recommendations of the hospital infection control practices advisory committee
(HICPAC). MMWR Morb Mort Wkly Rep. 1995;44:1-13.

GIS kolonizasyonunun eradikasyonu

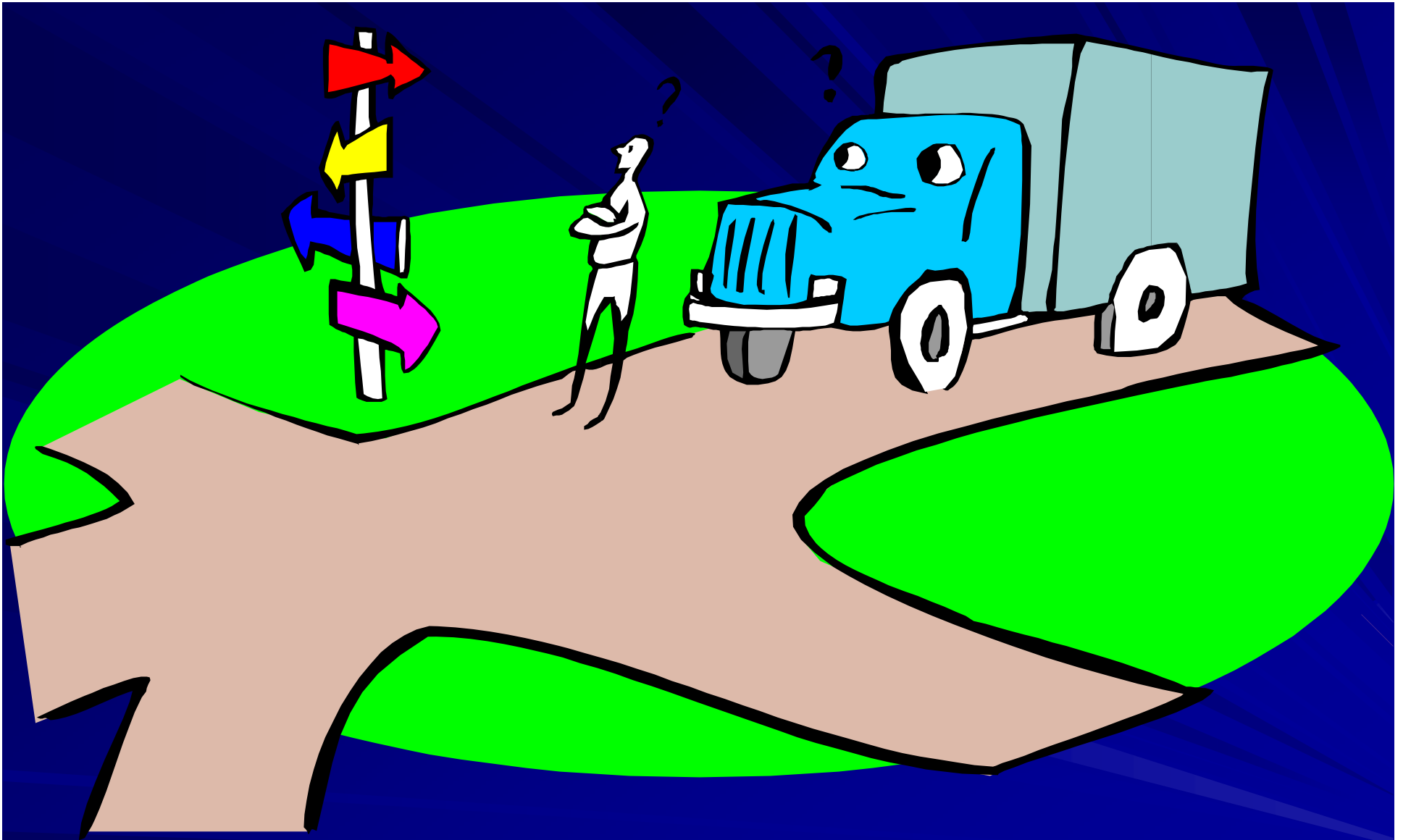
- Oral basitrasin
 - Etki süresi tartışmalı

O'Donovan CA, Fan-Havard P, Tecson-Tumang FT, Smith SM, Eng RH. Enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with oral bacitracin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1994 Feb;18(2):105-9.

- Oral ramoplanin

Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, Linden P, Fort G, Fuchs HJ, Porter SB, Wenzel RP; Ramoplanin VRE2 Clinical Study Group. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1476-82.

- Hastadan hastaya, personele ve bakım ekipmanlarına taşınım
- Hayvansal kaynaklı besin maddeleri
 - Avoparsin
 - Virjinyamisin



...KATKILARINIZ