

Enterokocker resistenta mot aminoglykosider, nytt bakteriellt hot

Enterokocker är relativt lågvirulenta bakterier med stor förmåga att orsaka sjukhusinfektioner. Under 1990-talet har bakteriesläktet blivit en av de ledande patogenerna, som snabbt har fört oss allt närmare den postantibiotiska eran. Här ges en inblick i enterokockproblemet natur, med fokusering på den höggradiga aminoglykosidresistensen.

Redan i början på detta århundrade beskrevs enterokockernas potential: de var relativt resistenta mot antiseptika, uttorkning samt höga temperaturer; de hade lätt för att överleva i olika miljöer; deras mänskliga reservoar var outtömlig; de kunde orsaka svåra infektioner [1]. Förutom denna höga kompetens ur nosokomial synvinkel, har enterokockerna visat sig vara naturligt resistenta mot ett flertal av våra antibiotika, och de har en god förmåga att plocka upp resistens- och virulensgener från sin omgivning. Icke förvånande etablerade sig enterokockerna som ett av de ledande nosokomiala smittämnen under 1970-talet. Idag toppar de tillsammans med stafylokockerna listan över nosokomiala smittämnen i flertalet länder, och problemet är i ökande [2-4].

Epidemiologi och kliniska manifestationer

Enterococcus faecalis orsakar 80-90 procent av alla enterokockinfektioner, medan *Enterococcus faecium* huvudsakligen står för de resterande procenten [5]. Cirka 10-25 procent av alla friska individer bär på *E faecium*, medan motsvarande siffra för *E faecalis* är i stort sett 100 procent [6]. Detta med-

för givetvis problem i sjukhusmiljöer. Av tradition brukar enterokockinfektioner beskrivas som endogena, men spridning mellan patienter, inom sjukhus och mellan sjukhus är väldokumenterad [1, 3].

Enterokockers infektiösa spektrum är brett. Vanligen ger dessa organismer upphov till infektioner i urinvägar, buk, endokardium, brännskadad vävnad eller i anslutning till olika former av främmande kroppar [6]. Bakteriemi är den tredje vanligaste infektionsformen, med en mortalitet på 12-68 procent [5, 7]. Enterokockers förmåga att som renkultur infektera mjukvävnader eller peritoneum förefaller begränsad [5]. Där emot har de en relativt god förmåga att adherera till endokardiell vävnad [5], och 5-15 procent av alla endokarditer orsakas av enterokocker [8].

Bland de riskfaktorer som har blivit associerade med enterokockinfektioner återfinns sjukhusvistelse, instrumentella manipulationer, njurinsufficiens och antibiotikabehandling [3, 7, 9]. Speciellt antibiotika som cefalosporiner, kinoloner och aminoglykosider brukar omnämnas som predisponerande [3, 9].

Antibiotikaresistens

Enterokocker är naturligt resistenta mot ett flertal olika antibiotika. Bland dessa återfinns just cefalosporiner och aminoglykosider, men även klindamycin och sulfa. Effekten av makrolider, kloramfenikol, rifampicin och tetracykliner är dåligt dokumenterad. Medlens aktivitet är troligtvis som bäst bakteriostatisk, men utvecklad resistens är vanlig [4]. På grund av den ovannämnda sulfaresistensen, så är endast trimetoprim aktivt mot enterokocker vid kombinationen trimetoprim-sulfa, men hur aktivt är kontroversiellt. Vid urinvägsinfektioner tycks effekten vara tillräcklig, men i övrigt är den begränsad och terapivikt vanlig [4]. Så är också fallet för kinoloner [3, 4].

Enterokocker är mer resistenta mot penicilliner än andra streptokocker. Förutom tolerans mot denna antibiotikagrupp, så uppvisar dessa bakterier en relativ resistens orsakad av förändringar i de penicillinbindande proteinerna [2, 3, 8]. Dessa förändringar är speciellt

uttalade hos *E faecium* [3, 8]. Det finns även en betalaktamasmedierad resistens beskriven hos framför allt *E faecalis* [2, 10]. Utvecklad resistens mot penicilliner är ett allvarligt hot, då ampicillin i kombination med en aminoglykosid för närvarande utgör den mest effektiva behandlingen av svårare enterokockinfektioner. Flera svenska bakteriologiska laboratorier har börjat registrera sina ampicillinresistenta *E faecium*. Ett inte lika uppmärksammat problem är att det ej heller får föreligga en höggradig aminoglykosidresistens om en synergistisk effekt ska kunna uppnås.

Att streptokocker och enterokocker är resistenta mot aminoglykosider är ett välkänt fenomen, och den naturliga aminoglykosidresistensen ligger på MIC (minimal inhibitory concentration) runt 4-64 mg/l. Höggradig aminoglykosidresistens rör sig i nivåer på MIC \geq 2000 mg/l, och noterades första gången på 1970-talet [11]. Resistensen är plasmidmedierad och orsakas av aminoglykosidmodifierande enzymer. Höggradig resistens mot gentamicin innebär inte automatiskt resistens mot övriga aminoglykosider, även om samtidig överföring är relativt frekvent. Likaså innebär inte gentamicinkänslighet att det går bra att använda vilken aminoglykosid som helst, utan varje medel måste testas för sig [10]. Dessutom, och till skillnad från *E faecalis*, så har *E faecium* ett specifikt, icke förvärvat, kromosomalt bundet enzym som förhindrar synergi med alla aminoglykosider utom gentamicin, streptomycin och amikacin [1, 12]. Lappdiffusion eller E-test avslöjar inte detta enzym. Kombinationen ampicillin + netilmicin är därför ej ett alternativ vid endokardit orsakad av enterokocker, där arten ej har blivit klart identifierad.

När ampicillinresistens eller penicillinallergi föreligger, är vankomycin och teikoplanin de enda beprövade behandlingsalternativen vid invasiva infektioner. Det är emellertid svårt att uppnå baktericida serumkoncentrationer med dessa medel [4], varför de, liksom ampicillin, kan behöva kombineras med en aminoglykosid vid endokardit. Som i fallet med ampicillin, så erhålls ingen synergi vid höggradig aminoglykosid-

Författare

ÅSA MELHUS

med dr, specialistläkare, medlem i RAF, referensgruppen för antibiotikafrågor, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

resistens. Vad som kanske är betydligt allvarligare är att vankomycinresistens hos såväl *E. faecalis* som *E. faecium* rapporterats i Sverige under 1990-talet [13, 14].

Sammanfattningsvis så finns det i nuläget inte någon antibiotikakombination med god baktericid effekt mot enterokockisolat som uppvisar höggradig resistens mot aminoglykosider. Flera medel och kombinationer har testats experimentellt och kliniskt utan att ha fungerat så väl som man hade hoppats [3, 4, 15]. Då behandlingsalternativen är högst begränsade [4, 8, 16], blir de preventiva åtgärderna allt viktigare.

Dagsläget

Höggradig aminoglykosidresistens är internationellt sett relativt vanligt. I USA ligger frekvensen på 30–70 procent, medan de europeiska länderna rapporterar frekvenser på några enstaka procent till siffror jämförbara med de amerikanska [10, 17]. I Sverige genomfördes 1994 en screening av enterokocker i Smittskyddsinstitutets regi. Frekvensen höggradigt aminoglykosidresistenta enterokockstammar i riket var då drygt 2 procent med en spridning på 0–10 procent [Barbro Olsson-Liljequist, Stockholm, pers medd, 1998].

Samma år infördes Malmö screening för höggradig aminoglykosidresistens. Frekvensen har legat stabilt runt 2 procent, trots den för svenska förhållanden höga konsumtionen av antibiotika. Utvecklingen i landet i övrigt uppvisar dock lokala skillnader. Vid ett sjukhus på östkusten infördes screening sommaren 1997. Inget isolat rapporterades 1994. Tre år senare var frekvensen 14 procent. Samtliga isolat var dessutom resistenta mot ciprofloxacin och trimetoprimsulfa, och nosokomial spridning kunde dokumenteras. Liknande snabb spridning förefaller inte att vara unik, och det finns områden i Sverige idag där frekvensen ligger på dryga 20 procent.

Screening

För att kunna begränsa en eventuell spridning behövs någon form av övervakning. Nationellt genomförde Smittskyddsinstitutet en ny enterokockstudie fokuserande på ampicillin- och vankomycinresistens under 1997. För att bättre kunna övervaka läget planeras liknande nationella studier vart tredje till femte år.

Lokalt varierar rutinerna för screening av höggradig aminoglykosidresistens högst betydligt. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF-M) har gått ut med direktiv för hur man screenar för denna form av resistens, och rekommendationerna ligger på nätet (<http://www.ltkronoberg.se/ext/raf/raf.htm>). Enklarest är att utföra lappdiffusion

med en gentamicinlapp (30 µg). Vid avsaknad av zon kan stammen förutsättas höggradigt resistent och synergi kan ej förväntas. Vid osäkerhet kan E-test göras. Det är viktigt att meddela utfallet vid invasiv infektion till den behandlande läkaren, som gärna kan fråga efter synergi då kombinationsbehandling planeras. Att notera är att betalaktamasproducerande stammar ej kan identifieras med lappdiffusion, E-test eller agarspädning [18]. I dessa fall rekommenderas nitrocefintest.

Sjukhushygieniska åtgärder

Flertalet sjukhus har program för hur man ska hantera meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* och vankomycinresistenta enterokocker. Att ha någon form av handlingsprogram för höggradigt aminoglykosidresistenta enterokocker kan vara något att överväga vid avdelningar där onkologiska/hematologiska, njurinsufficianta eller intensivvårdskrävande patienter förekommer. Glykopeptider som vankomycin kan ej ersätta sjukhushygieniska åtgärder, som visat sig vara avgörande för begränsningen vid epidemiska utbrott [9]. Med tanke på enterokockers stora förmåga att utbyta genetiskt material mellan sig själva, och med andra streptokocker och stafylokocker [5], finns det anledning att öka medvetenheten om detta genus och dess kapacitet att orsaka terapeutiska och nosokomiala problem. Sverige är idag ett av de få länder som ej har meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* endemiskt. Den snabba, lokala spridningen av höggradigt aminoglykosidresistenta enterokocker visar dock att vi är relativt sårbara och att vi troligtvis bör se över våra patientrutiner och hur vi förbrukar antibiotika.

Referenser

1. Wade JJ. Enterococcus faecium in hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 113-9.
2. Low DE, Willey BM, Betschel S, Kreiswirth B. Enterococcus: pathogens of the 90s. Eur J Surg 1994; 573 suppl: 19-24.
3. Gray JW, Pedler SJ. Antibiotic-resistant enterococci. J Hosp Infect 1992; 21: 1-14.
4. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE. Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 585-615.
5. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. Virulence of enterococci. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 462-78.
6. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 46-65.
7. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis bacteremia: acquisition and outcome. Clin Infect Dis 1995; 20: 296-301.
8. Nicoletti G, Stefani S. Enterococci: susceptibility patterns and therapeutic options. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14 suppl 1: 33-7.
9. Handwerker S, Raucher B, Altarac D, Mon-

ka J, Marchione S, Singh KV et al. Nosocomial outbreak due to Enterococcus faecium highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. Clin Infect Dis 1993; 16: 750-5.

10. Gordon S, Swenson J, Hill B, Pigott N, Facklam R, Cooksey R et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. J Clin Microbiol 1992; 30: 2372-8.
11. Moellering RC Jr, Wennersten C, Medrek T, Weinberg AN. Prevalence of high-level resistance to aminoglycosides in clinical isolates of enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1971; 7: 335-40.
12. Torres C, Tenorio C, Lantero M, Zarazaga M, Baquero F. Detection of aminoglycoside-penicillin synergy against Enterococcus faecium using high-content aminoglycoside disks. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 878-82.
13. Larsson C. Enterokocker nytt nosokomialt problem. Läkartidningen 1994; 92: 286-9.
14. Melhus Å, Tjernberg I. First documented isolation of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in Sweden. Scand J Infect Dis 1996; 28: 191-3.
15. Venditti M, Brandimarte C, Capone A, Cassone M, Galiè M, Tarasi A et al. Endocarditis caused by Enterococcus faecalis with high-level resistance to aminoglycosides: failure of ampicillin and ceftriaxone combined therapy. Clinical Microbiology and Infection 1997; 3: 577-80.
16. Antony SJ, Matherin P, Stratton C. Increased bactericidal activity as documented by serum bactericidal titers for a triple combination of cell wall active agent against gentamicin-resistant enterococci. Scand J Infect Dis 1995; 27: 401-3.
17. Bartolini A, Stefani S, Mantella A, Leoni S, Fanci R, Buonomini MI et al. High-level aminoglycoside resistance and glycopeptide resistance among enterococci isolated from blood cultures, 1990–1995. Clin Microbiol Infect 1997; 3: 385-7.
18. Schulz JE, Sahn DF. Reliability of the E-test for detection of ampicillin, vancomycin, and high-level aminoglycoside resistance in Enterococcus spp. J Clin Microbiol 1993; 31: 3336-9.

Summary

Aminoglycoside-resistant enterococci a new bacterial hazard

Åsa Melhus

Läkartidningen 1999; 96: 1694-5

Enterococci are common causative agents in a broad range of human infections. Although formerly considered to be of low virulence, in recent years they have emerged as important pathogens, particularly in the hospital environment. Enterococci are not only intrinsically resistant to several antibiotics, but are also characterised by a potent and unique ability to exchange genetic material. With the increasing prevalence of strains resistant to ampicillin, aminoglycosides and glycopeptides, serious therapeutic difficulties have become more common. Epidemiological aspects, the mechanisms of action, the detection of antibiotic resistance, and the situation of enterococci in Sweden are discussed in the article.

Correspondence: Dr Åsa Melhus, Dept of Clinical Microbiology, Lund University, Universitetssjukhuset Malmö, SE-205 02 Malmö, Sweden.

E-mail: asa.melhus@mikrobiol.mas.lu.se