

Enterokokid, VRE ja mida sellega teha

Krista Lõivukene, MD, PhD
2018 Tartu

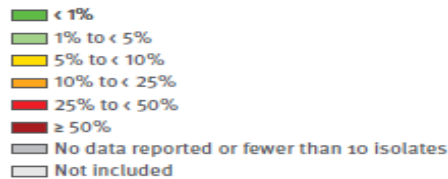


Tartu Ülikooli Kliinikum

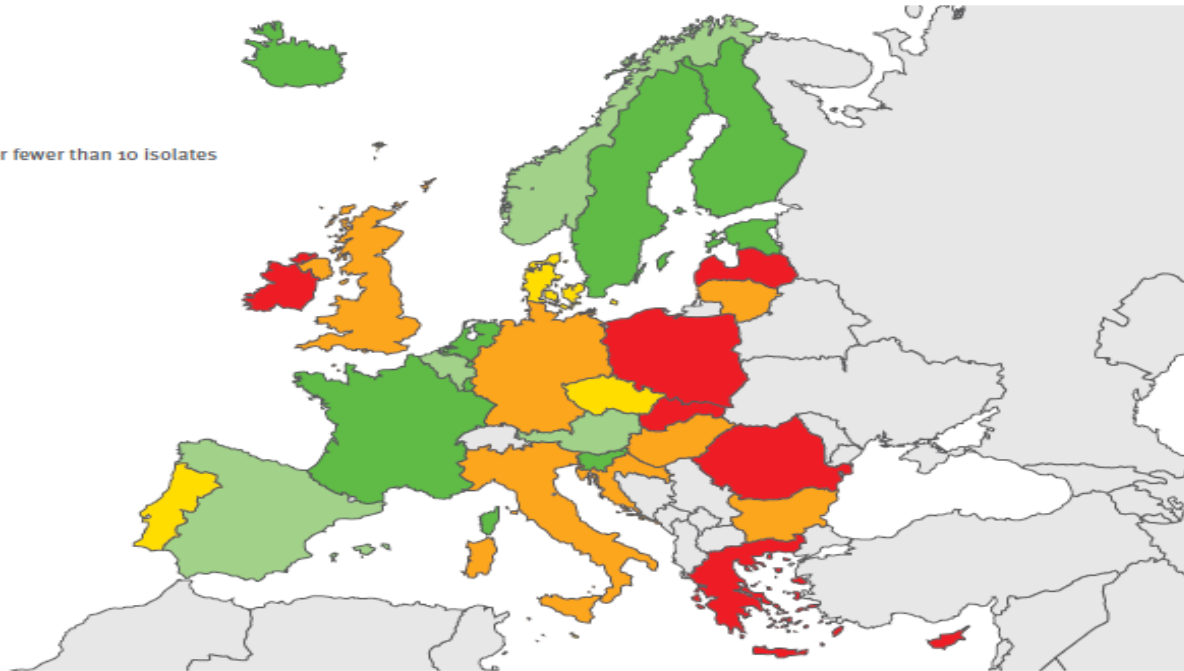
Apply phase-shift
operator
the depth step $z=0$

VRE ei allu vankomütsiiniravile

Figure 3.28. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2016



Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta



56

Probleem maailmas on, aga Eestis? Kliinilised isolaadid, skriining? Kontaktisolatsioon



Vankomütsiinitundlikkuse hindamise erinevad kriteeriumid ajas

2010	MIC EUCAST		MIC CLSI		
Antibiootikum	S ≤	R >	S ≤	I	R ³
Teicoplanin	2	2	8	16	32
Vancomycin	4	4	4	8 kuni 16	32
2018	MIC EUCAST		MIC CLSI		
Antibiootikum	S ≤	R >	S ≤	I	R ³
Teicoplanin	2	2	4	16	32
Vancomycin	4	4	4	8 kuni 16	32



Antibiogramm

2018	MIC EUCAST		MIC CLSI		
Antibiootikum	S ≤	R >	S ≤	I	R ³
Benzympenicillin	-	-	8	-	16
Ampicillin	4	8	8	-	16
Ampicillin-sulbactam	4	8	-	-	-
Amoxicillin	4	8	-	-	-
Amoxicillin-clavulanic acid	4	8	-	-	-
Imipenem	4	8	-	-	-
Ciprofloxacin	4	4	1	2	4
Levofloxacin	4	4	2	4	8
Gatifloksatsiin	-	-	2	4	8
Norfloxacin	pole sobiv	pole sobiv	4	8	16
Dalbavancin	vähe kogemusi	vähe kogemusi			
Oritavancin	vähe kogemusi	vähe kogemusi	0,12	-	-
Teicoplanin	2	2	8	16	32
Telavancin	vähe kogemusi	vähe kogemusi	0,25	-	-
Vancomycin	4	4	4	8 kuni 16	32
Erythromycin	-	-	0,5	1 kuni 4	8
Quinupristin-dalfopristin	1	4	1	2	4
Doxycycline	-	-	4	8	16
Minocycline	-	-	4	8	16
Tetracycline	-	-	4	8	16
Tigecycline	0,25	0,5	-	-	-
Linezolid	4	4	2	4	8
Tedizolid	vähe kogemusi	vähe kogemusi	0,5	-	-
Chloramphenicol	-	-	8	16	32
Daptomycin	vähe kogemusi	vähe kogemusi	4	-	-
Fosfomycin	-	-	64	128	256
Nitrofurantoin	64	64	32	64	128
Rifampicin	-	-	1	2	4
Trimethoprim	0,03	1	-	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0,03	1	-	-	-



TÜK andmed

<i>E. faecalis</i>	T	R	Total	T%
2009	268		268	100
2010	440	1	441	100
2011	451		451	100
2012	504	2	506	100
2013	589		589	100
2014	720	1	721	100
2015	773	1	774	100
2016	673		673	100
2017	566		566	100
2018	215	5	220	98
<i>E. faecium</i>	T	R	Total	T%
2009	52	1	53	98
2010	117	2	119	98
2011	154	1	155	99
2012	213		213	100
2013	283		283	100
2014	309	1	310	100
2015	320		320	100
2016	310	1	311	100
2017	319	9	328	97
2018	164	22	186	88



Hindamine, tundlikkuse määramine, levik

- **Ajas muutumatu**
- **Valikuid vähe**
- **Resistentsus siiani marginaalne**



Praegune info

Omadus	Fenotüüp				
	VanA	VanB	VanC	Van D	VanE
Vankomütsiin MIK	64 kuni 1024	4 kuni 1024	2 kuni 32	128	16
Teikoplaniin MIK	16 kuni 512	≤0,5	≤0,5	4	0,5
Sagedasemad liigid	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>
Resistentsus	Omandatud	Omandatud	Loomulik	Omandatud	Omandatud
Ülekanduv	Jah	Jah	Ei	Ei	Ei

Fenotüüp	Vankomütsiin MIK	Teikoplaniin MIK	Liik
VanA	≥ 32 R	≥ 16 M, R	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>
VanB	≥ 8 kuni 256 R	≤ 4 T	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>
VanC1	4 kuni 16 T, M	≤ 4 T	<i>E. gallinarum</i>
VanC2	4 kuni 16 T, M	≤ 4 T	<i>E. casseliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>
VanD	64 R	≤ 4 T	<i>E. faecium</i>
VanE	16 M	≤ 4 T	<i>E. faecalis</i>



Praegune seis

- Hematoonkoloogia skriining 05.06.2018 kuni 09.08.2018, 78 patsienti, VRE skriining positiivseid 1
- Sama perioodi kliinilised tüved

???

Vankomütsiin 2018	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	256	Total
<i>Enterococcus avium</i>			1		1								2
<i>Enterococcus casseliflavus</i>								1					1
<i>Enterococcus faecalis</i>		5	32	98	96	55	35	3					324
<i>Enterococcus faecium</i>	10	28	95	81	16	4			2	5	3	16	260
<i>Enterococcus gallinarum</i>								1					1
<i>Enterococcus raffinosus</i>			2	2									4
Total	10	33	130	181	113	59	35	5	2	5	3	16	592



Praegune seis

Uuringud

1. Kliinilised materjalid
2. Skriining

Lahendused

1. Aeroobne külv, tundlikkus
2. Agarsööde ja vankomütsiini disk
3. Kromogeensed söötmed
4. Otsene määramine kliinilistest materjalidest



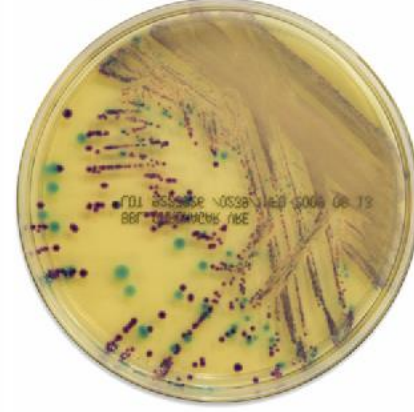
A *E. faecium*



B *E. faecalis*



C *E. faecium/faecalis*



1.

2.



3.



Van A / Van B VRE

VRE. faecalis/*VRE. faecium* → lillakasroosa

E. gallinarum/*E. casseliflavus* → sinine

muud mikroobid ↓

VRE. faecalis → helesinine

VRE. faecium → indigo

muud mikroobid ↓



Synlab

Mikroobi tüvede molekulaarbioloogilised uuringud

Materjal võtta iga analüüsi jaoks eraldi

- MRSA DNA kinnitav uuring (uuring *mecA* ja *mecC* resistentsusgeenide suhtes)
- Karbapeneemresistentsus (uuring *VIM*, *GIM*, *OXA-48*, *IMP*, *KPC*, *NDM* geenide suhtes)
- Vankomütsiinresistentsus (uuring *VAN-A* ja *VAN-B* geenide suhtes)
- ESBL CTX-M grupp (uuring *CTX-M1*, *-M2*, *-M9* ja *-M8/25* alagrupi geenide suhtes)
- Bakteri samastamine sekveneerimise abil (16S rRNA-d kodeeriva geeni järjestuse määramine)

Info laborile Muud/vahendatavad analüüsid, täiendav kliiniline info, eelnev ravi jne.

66608; 16,09 €

SYNLAB Saksamaa labori analüüside nimekiri

Vancomycin-resistance

Material: swab from focus and/or respiratory tractus or from colonies (pure culture of enterococcus)

Vancomycin-resistant Enterococcus, or vancomycin-resistant enterococci (VRE), are bacterial strains of the genus Enterococcus that are resistant to the antibiotic vancomycin.

Six different types of vancomycin resistance are shown by enterococcus : Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E and Van-F. Of these, only Van-A, Van-B and Van-C have been seen in general clinical practice, so far. The significance is that Van-A VRE is resistant to both vancomycin and teicoplanin, Van-B VRE is resistant to vancomycin but sensitive to teicoplanin, and Van-C is only partly resistant to vancomycin, and sensitive to teicoplanin.





VRE (vankomütsiin-resistantse *E. faecalis* ja/või *E. faecium*) skriining



ROOJAST

- XXX-Campylobacter sp. culture
- XXX-Salmonella sp. culture
- XXX-Shigella sp. culture
- XXX-VRE culture
- XXX-Yersinia sp. culture
- Uuring sooledüsbioosile*
- St-STE_C culture
- St-Conditionally pathogenic enterobacteria culture Q?
- XXX-S aureus culture QN

Vahendatav
Ainult tervisetõend
Skriininguks ja puhangu
tõkestamiseks ei sobi



GENE	RESISTANCE AGAINST
<i>aac(6')aph(2'')</i>	Aminoglycoside
<i>ermA</i>	Macrolide/Lincosamide
<i>mecA</i>	Oxacillin
<i>mecC</i> (LGA251)	Oxacillin
<i>vanA</i>	Vancomycin
<i>vanB</i>	Vancomycin
<i>aacA4</i>	Aminoglycoside
<i>ctx-M</i>	3rd generation Cephalosporine
<i>kpc</i>	Carbapenem
<i>imp</i>	Carbapenem
<i>ndm</i>	Carbapenem
<i>oxa-23</i>	Carbapenem
<i>oxa-24/40</i>	Carbapenem
<i>oxa-48</i>	Carbapenem
<i>oxa-58</i>	Carbapenem
<i>vim</i>	Carbapenem

4 – 5 tundi;
 Veri, punktaadid
 Implantaadid, kude
 Alumised hingamisteed
 Kõhuõõs
 Urotrakt

Sagedasemad tekitajad + olulisemad
 resistentsusemehanismid



<http://www.unyvero.com/en/solution.html>



Tartu Ülikooli Kliinikum

medac Diagnostics

VRE PCR Kit 25 testi 490 €

vanA and *vanB* genes

Specificity vancomycin-resistant Enterococci (*Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*)

Sensitivity (LOD) for *vanA* reaches 1,398 copy/ μ l with 95 % probability

for *vanB* reaches 1,026 copy/ μ l with 95 % probability

Sample Type whole blood, sputum, stool, urine

Quality Control regularly tested by QCMD and Instand e.V.
External Quality Assessment Panels





Detection of vancomycin resistance genes (vanA/vanB) in *Enterococcus* spp. in research samples only.

This kit provides the necessary amplification and detection reagents required for the detection and differentiation of vancomycin resistance genes in *Enterococcus* spp. (vanA, vanB, vanB2/3) on the LightCycler[®] 2.0 Instrument.

For research use only. Not for use in diagnostic procedures.
Not available in the United States.



GeneProof VRE PCR Kit

The PCR kit is designed for the detection of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE), e. g. *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, by the real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) method.

The VRE detection consists in amplification of a specific conservative DNA sequence in the area of the *vanA* and *vanB* genes and in measurement of fluorescence increase. The kit is designed for *in vitro* diagnostics and provides qualitative detection.

Material

sputum, stool, urine



Amplex Diagnostics eazyplex Amplex Diagnostics GmbH

eazyplex VRE: VanA, VanB

Rektumi või haavamaterjal tampooniga
transportsöötmes

Positiivne verekülv

Puhaskultuur

Testi hind 39,26 € käibemaksuta

eazyplex VRE basic: VanA, VanB

Positiivne verekülv

Puhaskultuur

Testi hind 38,00 € käibemaksuta



Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsiooni) määramine real-time-PCR-meetodil	66610	64,89
Haigustekitaja tüpiseerimine või grupi määramine PCR-meetodil	66612x2	31,02 x 2



BD MAX™ Vancomycin Resistance vanA, vanB, vanC1, vanC2



BD MAX™ VAGINAL PANEL

BD MAX™ CT/GC/TV

BD MAX™ GBS

BD MAX™ ENTERIC BACTERIAL PANEL

**BD MAX™ EXTENDED ENTERIC
BACTERIAL PANEL**

BD MAX™ ENTERIC PARASITE PANEL

BD MAX™ CDIFF

BD MAX™ MRSA XT

BD MAX™ STAPHSR



Räägime rahast

Kliinilised isolaadid

- Aeroobne külv 11,27
- Samastamine 13,42
- Rutiinne tundlikkus $7,64 + 2 \times 9,70$
- Vajadusel genotüübi määramine?

Skriining

1. Kromogeenne agar

- Külv 11,27
- Samastamine 13,42
- Kinnitav tundlikkus 9,70
- Vajadusel genotüübi määramine?

2. Otsene määramine: genotüüp



Mida arvata?

1. Pole veel kriitiline probleem?

2. Kliiniliste tüvede diagnostika hea, kas Van A ja Van B määramine annaks midagi juurde?

3. Teikoplaniin?

Kui ravimitundlikkust määrata, siis jah, muidu palju juurde ei anna

4. Skriining

Esialgsed tulemused pigem negatiivsed (või positiivsed?)

Oluline: kas Van A ja Van B kiire määramine saaks vähendada isolatsioonide arvu? Kas see vähendaks resistentsuse levikut?



Mida arvame?

- Skriiningu võimalus kohapeal olemas
- Van A, B molekulaarne karakteristika on isolatsiooni seisukohalt olulised? C, D, E ei saa praegu määrata
- Piiripealsete väärtustega enterokokkide tundlikkus tuleks molekulaarselt täpsustada, aga testimise kriteeriumid pole kellelegi selged

