



Olgu ve Rehberler Eşliğinde Dirençli Gr (+) Enfeksiyonların Yönetimi *Enterococcus faecium*

Dr. Ebru Taşpınar Şen

Etlik Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

EKMUD, Nisan 2024

Sunum Planı

- Olgu
- Epidemiyoloji
- Enterokoklarda Glikopeptid direnci
- VRE – Risk faktörleri
- VRE – Tedavi
- VRE – Sürveyans
- VRE – Enfeksiyon Kontrolü

Olgu

- MK, 80 yaşında kadın hasta
- Bakım evinde kalıyor
- 2 gündür olan karın ağrısı ve kanlı dışkılama nedeni ile acil servise getiriliyor
- Özgeçmiş: KAH, KY (ICD), KBH, Alzheimer
- Kullandığı ilaçlar: dabigatran, spironolakton, furosemid, ramipril, pramipeksol
- 1 ay önce YBÜ yatış öyküsü (hematüri ve üriner sistem enfeksiyonu)

Olgu

Fizik Muayene

- Ateş yok
- Kan basıncı: 100/80 mmHg
- Bilinç açık, kooperasyon oryantasyon kısıtlı
- Batında hassasiyet
- Rektal muayene: hematokezya ile uyumlu

Olgu

Laboratuvar

- HB: 11.1 g/dL PLT:152 x10³ µ/L
- WBC: 9.57 x10³ µ/L (%77 nütrofil)
- Üre:104 mg/dL Kre: 1.91 mg/dL GFR: 21 ml/dk
- CRP: 74 mg/L (0-5 mg/L)
- KCFT ve Koagulasyon parametreleri normal
- Tam idrar tetkiki:Lökosit: 11 /HPF, eritrosit: >409/HPF
Lökosit esteraz:1+ Nitrit negatif
- Hasta GİS kanama nedeni ile gastroenteroloji servisine yatırılıyor

Olgu

- PPI infüzyonu başlandı
- Endoskopi: Özofajit
- Kolonoskopi: Rektum distalinde beyaz eksudalı, üzerinde noktasal hematinize alanlar izlenen ülser alan
- Kanama kontrol altına alındı

Olgu

- İdrar kültürü: *Enterococcus faecium*

Antibiyotik	Sonuç	Sonuç Açıklama
Teicoplanin	Duyarlı	≤ 1
Streptomycin-Syn	Dirençli	> 1000
Levofloxacin	Dirençli	> 8
Ciprofloxacin	Dirençli	> 4
Ampicillin	Dirençli	> 16
Amoxicillin/Clavulanate	Dirençli	$> 8/4$
Vancomycin	Duyarlı	≤ 1

- Semptom bulgu yok
- CRP gerileme eğiliminde (CRP: 76→19)
- Asemptomatik bakteriüri

Olgu

- Yatışının 9. günü
 - Genel durum bozukluğu, deliryum?
 - Oksijen ihtiyacında artış
- Yoğun bakım ünitesine nakil
 - CRP: 134 mg/dL
 - PCT: 4.42 µg/L
 - Toraks BT: Sol akciğer alt lob bazalde düzgün sınırlı opasite, sağ akciğer alt lob bazalde retikülonodüler pnömonik konsolidasyon
 - Piperasilin tazobaktam 4x2,25 gr iv başlandı
- Sakrumda 16x10 cm grade2-3 bası yarası
 - Günlük pansuman, havalı yatak, pozisyon değişikliği

Olgu

- Yatışının 17. günü
 - Genel durum orta
 - Ateş: 37.9 °C
 - High flow ile takipli
 - İnotrop desteği almıyor
 - CRP:118 mg/dL
 - PCT:0,23 µg/L
 - WBC:11.4 x10³ µ/L

Olgu

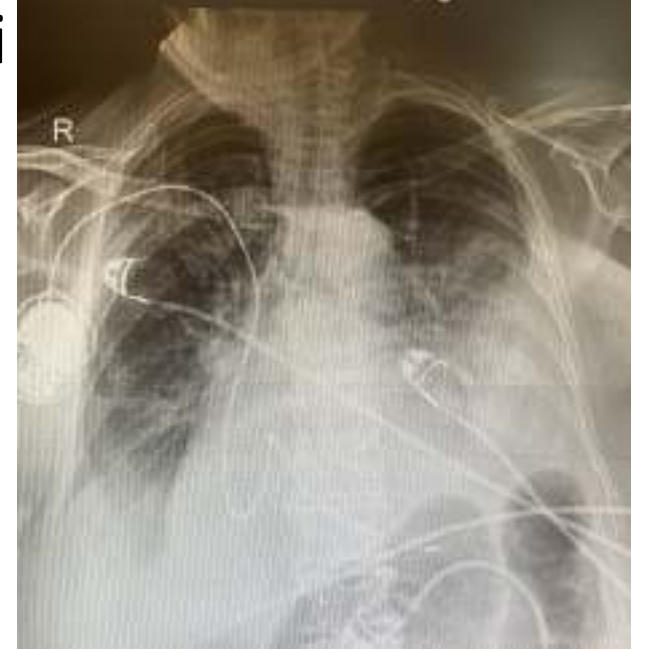
- İdrar ve Kan kültürü: *Enterococcus faecium*

Antibiyotik	Sonuç	Sonuç Açıklama
Streptomycin-Syn	Dirençli	>1000
Teicoplanin	Dirençli	>8
Linezolid	Duyarlı	<=2
Levofloxacin	Dirençli	>8
Gentamicin-Syn	Dirençli	>500
Ciprofloxacin	Dirençli	>4
Amoxicillin/Clavulanate	Dirençli	>8/4
Vancomycin	Dirençli	>16
Ampicillin	Dirençli	>16

- Linezolid 2x600 mg başlandı ve sıkı temas izolasyonu önerildi
- Linezolid 14 güne tamamlandı –Kontrol kan kültüründe üreme olmadı

Olgu

- 31.günde desatüre olması nedeni ile entübe edildi
 - Hemorajik pürülan sekresyon
 - CRP:192 mg/dL PCT: 25 µg/L
 - Ampirik meropenem ve kolistin başlandı



- 33.gün Exitus (asistoli- kalp pilinde minimal voltajlı pace)
 - Aspirat ve kan kültürü: *Acinetobacter baumannii*

Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE)

- Hastane kaynaklı enfeksiyonların yaygın ve tedavisi zor bir nedenidir
- Enterokokal enfeksiyonlarının yaklaşık %30'u vankomisine dirençlidir ve bu da tedavi seçeneklerini azaltmaktadır
- VRE izolatlarının büyük çoğunluğu → *Enterococcus faecium*



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention



Serious Threats

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS
IN THE UNITED STATES

2019

These germs are public health threats that require prompt and sustained action:



DRUG-RESISTANT
CAMPYLOBACTER



DRUG-RESISTANT
CANDIDA



ESBL-PRODUCING
ENTEROBACTERIACEAE



VANCOMYCIN-RESISTANT
ENTEROCOCCI



MULTIDRUG-RESISTANT
PSEUDOMONAS AERUGINOSA



DRUG-RESISTANT
NONTYPHOIDAL SALMONELLA



DRUG-RESISTANT
SALMONELLA SEROTYPE TYPHI



DRUG-RESISTANT
SHIGELLA



METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS



DRUG-RESISTANT
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE



DRUG-RESISTANT
TUBERCULOSIS

VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI (VRE)

THREAT LEVEL **SERIOUS**



54,500
Estimated cases
in hospitalized
patients in 2017



5,400
Estimated
deaths in 2017



\$539M
Estimated attributable
healthcare costs in 2017

Enterococci, a type of bacteria, can cause serious infections for patients in healthcare settings, including bloodstream, surgical site, and urinary tract infections.

WHAT YOU NEED TO KNOW

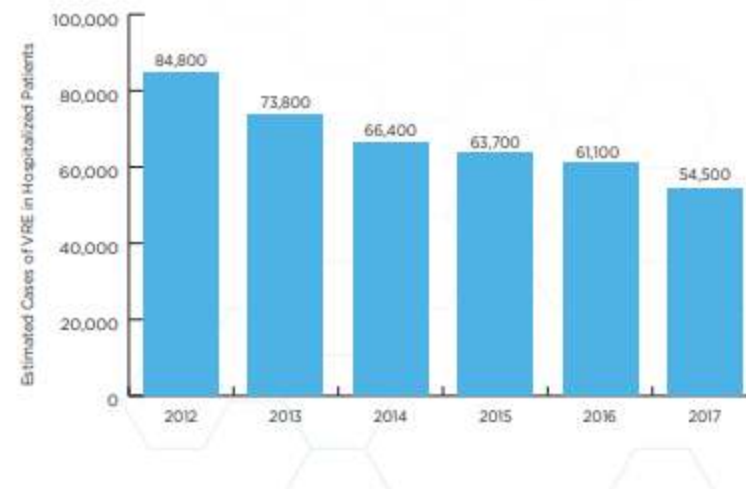
- About 30% of all healthcare-associated enterococcal infections are resistant to vancomycin, reducing treatment options.
- Nearly all VRE infections happen in patients with healthcare exposures. Risk factors for VRE infection include stays in long-term care hospitals or intensive care units (ICUs), undergoing organ transplant, or receiving treatment for certain types of cancer.
- VRE is increasingly resistant to additional antibiotics, raising concern that the remaining drugs to treat VRE may become less effective.



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

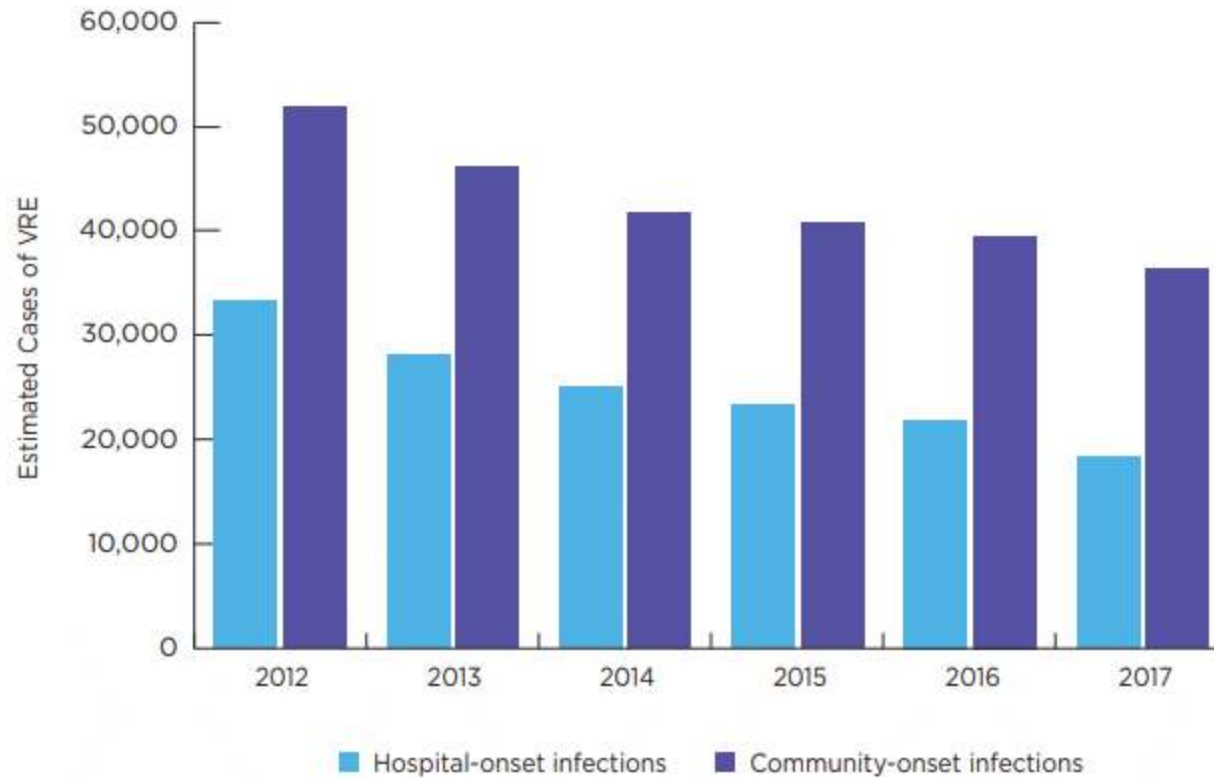
CASES OVER TIME

Continued infection control and appropriate antibiotic use are important to maintain decreases in VRE infections.



COMMUNITY AND HOSPITAL CASES

There were significant decreases in hospital- and community-onset VRE cases—around 30,400 fewer cases in 2017 compared to 2012.



Annual number of reporting laboratories,^a number of reported isolates and percentage^b of isolates reported from patients in ICUs, Türkiye, 2017–2021

Bacterial species	2017			2018			2019			2020			2021		
	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)
<i>E. coli</i>	69	4459	16	67	5056	13	70	4999	12	70	4363	14	66	4977	26
<i>K. pneumoniae</i>	68	3232	36	67	3833	34	69	4167	28	70	4534	32	66	4851	58
<i>P. aeruginosa</i>	66	1605	33	65	1771	31	64	1727	29	66	1556	26	65	1868	50
<i>Acinetobacter</i> spp.	67	2620	45	66	2754	44	68	2477	42	69	3170	45	64	3516	83
<i>S. aureus</i>	68	3230	23	66	3354	21	69	3475	14	70	3614	20	66	3881	35
<i>S. pneumoniae</i>	45	235	24	43	253	12	40	227	16	39	132	17	35	158	29
<i>E. faecalis</i>	65	1735	37	67	1944	35	66	1976	32	69	2135	34	63	2166	56
<i>E. faecium</i>	65	1585	34	65	1669	32	66	1829	27	68	2204	31	65	2567	63

Total number of invasive isolates tested (n) and percentage of isolates with resistance phenotype (%)^a, by bacterial species and antimicrobial group/agent, Türkiye, 2017–2021

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2017		2018		2019		2020		2021		Trend 2017–2021 ^b
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>S. aureus</i>	MRSA ^a	3142	25.8	3316	29.6	3407	31.3	3591	33.4	3562	30.7	↑*
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin non-wild-type ^a	213	46.0	243	43.6	212	50.9	128	53.9	147	53.7	↑
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	205	39.5	217	37.3	211	37.0	119	34.5	126	34.1	-
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^a	186	29.0	211	28.0	200	32.5	117	27.4	123	26.0	-
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	1125	38.0	1337	36.9	1914	33.5	2040	29.6	1899	24.7	↓*
<i>E. faecium</i>	Vancomycin resistance	1551	13.2	1570	13.6	1797	13.3	2201	15.4	2242	15.8	↑

Central Asian and European
Surveillance of Antimicrobial Resistance
Annual report 2020



Table 6.75 Resistance levels for *E. faecalis* and *E. faecium* among blood and CSF isolates in Turkey in 2019

Antibiotic (group)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	%R	%I	N	%R	%I
Ampicillin/amoxicillin	1915	5	0	1627	89	1
High-level gentamicin	1913	34	0	1745	55	0
Vancomycin	1939	1	0	1797	13	0
Linezolid	1954	0	0	1771	0	0

ULUSAL SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR
SÜRVEYANS AĞI (USHİESA)

Tablo 24. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları, 2022.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Antimikrobiyal Direnç Oranları			
	Hastane Sayısı†	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama
TÜRKİYE GENELİ				
Vankomisin dirençli <i>E.faecium</i>	228(57)	2340	542	23.16
Vankomisin dirençli <i>E faecalis</i>	235(46)	1799	79	4.39

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS)

Tablo 11. UAMDSS 2016 *E.faecalis* izolatlarında (n=1737) antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	Sayı	Dirençli sayı	Dirençli %	%95 GA
Ampisilin / Amoksisilin	1576	95	6.0	5.0-7.3
Yüksek düzey gentamisin	867	496	57.2	53.9-60.5
Vankomisin	1665	21	1.3	0.8-1.9
Linezolid	1425	0	0.0	0.0-0.24

Tablo 12. UAMDSS 2016 *E.faecium* izolatlarında (n=1715) antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	Sayı	Dirençli sayı	Dirençli %	%95 GA
Ampisilin / Amoksisilin	1578	1446	91.6	90.2-92.9
Yüksek düzey gentamisin	964	595	61.7	58.6-64.7
Vankomisin	1655	265	16	14.3-17.9
Linezolid	1367	14	1	0.0-1.02

Etlik Şehir Hastanesi, 2023

Kule Adı	Etken adı	Dirençli Sayısı	Toplam Etken Sayısı	%
T1	<i>Enterococcus faecium</i>	16	76	21,05
T1	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	40	5
T2	<i>Enterococcus faecium</i>	4	20	20
T2	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	43	0
T3	<i>Enterococcus faecium</i>	5	35	14,29
T3	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0
T4	<i>Enterococcus faecium</i>	5	18	28
T4	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	21	5
T5	<i>Enterococcus faecium</i>	1	5	20
T5	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	5	0
T6	<i>Enterococcus faecium</i>	4	52	7,84
T6	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	43	0
FTR	<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0
FTR	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2	0
Etken Adı	Dirençli Sayısı	Toplam Etken sayısı	Yüzde (%)	
<i>Enterococcus faecium</i>	35	206	%16.9	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	154	%1.9	

Enterokoklar

- İnsan barsak florasının üyesidir
- Gram pozitif
- Katalaz negatif
- Fakültatif anaerob
- Tek veya çiftli ya da kısa zincir yapmış koklar
- Hareketsiz (*E.casseliflavus*, *E.gallinarum* hariç)

Enterokoklar

Enterococcus faecalis (%80-90)

- Daha virülan
- Endokardit ile ilişkili olma eğilimi daha yüksek
- B-laktamlara daha duyarlı
- Kinupristin-dalfopristin'e dirençli
- Piperasilin aktivitesi de penisilinlere benzer
- İmipenem penisilin duyarlı izolatlara etkili olabilir

Enterococcus faecium (%5-10)

- Çoğu ampisiline dirençlidir (MİK \geq 16 mcg/mL)
- Genellikle kinupristin-dalfopristin'e duyarlı
- CDC'nin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı'na göre,
 - Solid organ nakli ünitelerinde, *E. faecium* santral katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir
 - >%70 vankomisine dirençli

Enterokoklarda Glikopeptid Direnci

- Hücre duvarındaki prekürsörlerin modifikasyonu yoluyla ilaca afinitesinin azalması sonucunda gelişmektedir.
- Yayılımı plazmid aracılı vanA ve vanB gen kümelerinin türler arasında dolaşımı ile olur ve bu fenotiplerde transkripsiyon vankomisin varlığında indüklenebilir
- VanA; vankomisine yüksek düzeyde , teikoplanine değişen düzeyde direnç
- VanB; sadece vankomisine değişen düzeyde direnç

Enterokoklarda Glikopeptid Direnci

- Son yıllarda, bazı *E. faecium* suşlarının vanA operonu taşıyan plazmid bulundurduğu halde, in vitro ortamda fenotipik olarak vankomisine duyarlı görülebildiği bildirilmiştir → Vankomisin değişken vanA+ enterokoklar
 - Vankomisin tedavisi başarısızlık ile sonuçlanabilir ve nozokomiyal yayılım riski taşır
 - VanA genini hedef alan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi önerilmekte

VRE

- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)
 - $MİK \leq 4$ mcg/mL ise vankomisin duyarlı
 - $MİK > 4$ mcg/mL ise vankomisin dirençli
 - zon çapı ≥ 12 mm ise vankomisin duyarlı (keskin zon sınırı)
 - zon çapı <12 mm vankomisin dirençli (zon sınırı belirsiz ya da içerisinde koloniler varsa)
- The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI);
 - $MİK \leq 4$ mcg/mL ise vankomisin duyarlı
 - $MİK \geq 32$ mcg/mL ise vankomisin dirençli
 - $MİK : 8-16$ mcg/mL ise vankomisin orta duyarlı
 - Bu izolatlara vankomisin tedavisi önerilmiyor

VRE

- VRE **gastrointestinal sistemde kolonize** olur ve dışkı yayılımı ile deride kolonize olabilir
 - VRE kolonizasyonu **rektal veya perirektal sürüntü kültürleri** veya dışkı kültürleri kullanılarak tanımlanır
- Bulaş;
 - Doğrudan temasla (Örn; sağlık çalışanlarının elleri)
 - Dolaylı olarak çevresel yüzeylerden gerçekleşebilir
- Avrupada toplumdaki sağlıklı popülasyonun %2-10'unda taşıyıcılık görülmüştür
 - Tarımsal endüstride hayvan ürünlerinde glikopeptid benzeri avoparsin kullanımı

VRE

- VRE kolonizasyonu sıklıkla enfeksiyona yol açar
- 14 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde VRE ile kolonize olan hastaların %8'inin 30 gün içinde enfekte olduğu saptanmış
- Mortalite oranı, vankomisine duyarlı enterokoklarla karşılaştırıldığında VRE'li hastalarda anlamlı derecede daha yüksek (odds ratio 2,5, %95 CI 1,9-3,4)

VRE- Risk Faktörleri

- Yakın zamanlı antibiyotik kullanımı
 - Vankomisin, sefalosporin, anti-anaerobik ajanlar
- Hastaya ait faktörler
 - >72 saat hospitalizasyon, KBH, malignite, solid organ /kemik iliği transplantasyonu, yoğun bakım ünitesi gereksinimi, PPI kullanımı ve invaziv araç kullanımı
- Kolonizasyon etkisi
 - Servisteki hastaların \geq %50 VRE ile kolonize olduğunda kolonizasyon etkisi, antibiyotik kullanımı dahil diğer risk faktörlerinden daha ağır basabilir
- Kontamine yüzeylere maruziyet
- Bakım veren kuruluşlarda uzun süreli kalış (antibiyotik kullanımı - bası yarası varlığı)

TEDAVİ

- Dirençli enterokokların neden olduğu endokardit dışı enfeksiyonların tedavisinde optimal yaklaşım belirsizdir
- **Linezolid**
 - Bakteriyostatik
 - VRE'ye bağlı bakteriyeminin tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek ilaçtır
- **Daptomisin**
 - Bakterisidal
 - Yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisine duyarlı *E. faecalis* için FDA onaylıdır
- Vankomisin direnci tek başına mortalite için bağımsız bir risk faktörü iken, sınırlı tedavi seçeneklerinden linezolidin bakteriyostatik etkili olması, daptomisinin konsantrasyon bağımlı bakterisidal olması VRE enfeksiyonlarının tedavisinin güçlüğüne ortaya koymaktadır

Enterokokal enfeksiyonlar

- Bakteriyemi
 - Sağlık bakımı ilişkili
 - *Enterococcus faecalis* (%80)
- Endokardit
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Katater ilişkili enfeksiyonlar
- İntraabdominal enfeksiyonlar
- Cerrahi alan enfeksiyonu
- Menenjit

Bakteriyemi

Isolate is ampicillin resistant and vancomycin resistant

Preferred agents

Daptomycin^Δ

8 to 12 mg/kg every 24 hours

Linezolid (alternative agent to daptomycin)

600 mg IV every 12 hours

Alternate agents

High-dose ampicillin (if ampicillin MIC is ≤ 32 mcg/mL)

18 to 30 g per day

Ampicillin-sulbactam (if ampicillin resistance is due to beta-lactamase production)

3 g IV every 6 hours

Bakteriyemi

- Tedavi süresi net değil
- Komplike olmayan enfeksiyon için, 24 saat sonra tekrarlanan kan kültürleri negatifse, 5-7 günlük tedavi yeterli olabilir
- Linezolidin daptomisine göre sağkalım açısından daha fazla fayda sağladığını gösteren metaanalizler mevcut ancak bunlar metodolojik eksiklikler nedeniyle sınırlı bulunmuş
- 644 hastayı içeren retrospektif bir kohortta linezolidin, daptomisine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tedavi başarısızlığı ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmış



Epidemiology and outcomes associated with enterococcal blood stream infection among liver and kidney transplant recipients

Kevin D. He , Syed Suhaib Naqvi, Vanessa L. Cowan, Conor M. Stack, Carolyn D. Alonso, Barbra M. Blair

First published: 22 March 2024 | <https://doi.org/10.1111/ctr.15285>

- Retrospektif, vaka kontrol çalışması (2016-2021)
- Transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde enterokok bakteriyemisi olanlar (karaciğer (n=20) ve böbrek (n=6) transplantasyonu) ve diğer bakteriyemik hastalar (n=28) karşılaştırılmış
- Gruplarda, perioperatif transfüzyon gereklilikleri, yeniden operasyon ihtiyacı ve nakil sonrası müdahalelerin sayısını içeren faktörler açısından farklılık göstermekte ($p < 0,05$)
- Vakaların enfeksiyona kadar geçen ortalama süresi 25,5 gün - kontrol grubunda ise 100,5 gün ($p < 0,0001$)
- ***E. faecium*** (n = 23; %88,5), VRE(%91,3)
- Bu popülasyondaki yüksek VRE insidansı nedeni ile transplantasyon sonrası erken dönemde bakteriyemi için ampirik antimikrobiyallere yönelik optimal yaklaşımın daha fazla araştırılması gerekmektedir

Endokardit

- *E. faecalis* (> %90) , *E. faecium* (< %5)
- Enterokok bakteriyemisi olan bazı hastalarda endokarditin öngörülmesinde **DENOVA** skoru
 - *Semptomların süresi (duration) ≥7 gün*
 - *Emboli varlığı (embolization)*
 - *Pozitif kan kültürü sayısı (≥ 2) (number of positive blood cultures)*
 - *Bakteriyeminin kaynağı bilinmiyor ise (unknown origin of bacteremia)*
 - *Kalp kapağı hastalığı öyküsü (heart valve disease)*
 - *Kalpte üfürüm olması (auscultation)*
- <3 puan → Enterokokal Endokardit için düşük risk
- Sensitivite %100 ve spesifite %85

Endokardit



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **44**, 3948–4042
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis

Developed by the task force on the management of endocarditis
of the European Society of Cardiology (ESC)

Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.^f

In patients with IE due to vancomycin-resistant *Enterococcus* spp., daptomycin combined with beta-lactams (ampicillin, ertapenem, or ceftaroline) or fosfomycin is recommended using the following doses:³⁶⁹

Adult antibiotic dosage and route

Daptomycin	10–12 mg/kg/day i.v. in 1 dose
Ampicillin	300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses
Fosfomycin	12 g/day i.v. in 4 doses
Ceftaroline	1800 mg/day i.v. in 3 doses
Ertapenem ^g	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose

Endokardit

İnfektif Endokarditin Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu

Tablo 20. Enterokoksik İnfektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi (3,65,207)

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Penisiline, aminoglikozidlere ve vankomisine dirençli enterokoklar	Linezolid veya	1200 mg, 2 dozda, IV	>6	>8	Linezolid kullanımını ciddi kemik iliği baskılanması, nöropati ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bu hastalar İE ekibi tarafından izlenmelidir. Kür için kapak replasmanı gerekebilir.
	Daptomisin +	10-12 mg/kg, tek dozda, IV	>6	>8	
	Ampisilin	12 gr, 6 dozda, IV	>6	>8	

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Çoğu nozokomiyaldir ve/veya obstrüksiyon, üriner kateterizasyon veya enstrümantasyonla ilişkilidir
- Sistit semptomları olan genç kadınlarda idrar kültüründe başka bir üropatojen mevcutsa, bu enterokokların tedavisi gerekmeyebilir
- Bakteriyemi nadir
- Mümkünse idrar sondası çıkarılmalı
 - Tek başına enterokokal üriner kateterle ilişkili enfeksiyonları/kolonizasyonu bazı vakalarda çözdüğü gözlemlenmiştir

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Nitrofurantoin idrarda terapötik düzeylere ulaşır ancak piyelonefrit tedavisi için yeterli değildir
- Fosfomisin, *E. faecalis*'in neden olduğu ankomplike ÜSE'lerin tedavisi için FDA onayına sahiptir ve birçok *E. faecium* suşu da fosfomisine duyarlıdır
- Alternatif oral ajanlar arasında linezolid veya florokinolon yer alır; ancak bunların enterokokal ÜSE tedavisindeki etkinliklerine ilişkin veriler sınırlıdır

Treatment of urinary tract infection due to *Enterococcus* spp

Regimen (depending on susceptibility)	Adult dose
Simple cystitis	
Preferred oral agents	
Amoxicillin	500 mg orally 3 times daily for 5 days
Nitrofurantoin*	100 mg (monohydrate/macrocrystals [Macrobid]) twice daily for 5 days
Fosfomycin	3 g (single dose)
Alternative oral agents	
Levofloxacin	250 mg orally once daily for 3 days
Linezolid	600 mg orally twice daily for 5 days
Alternative agents for patients unable to tolerate oral therapy	
Ampicillin	1 g IV every 6 hours for 5 days
Vancomycin, daptomycin, or linezolid	Dosing as summarized below

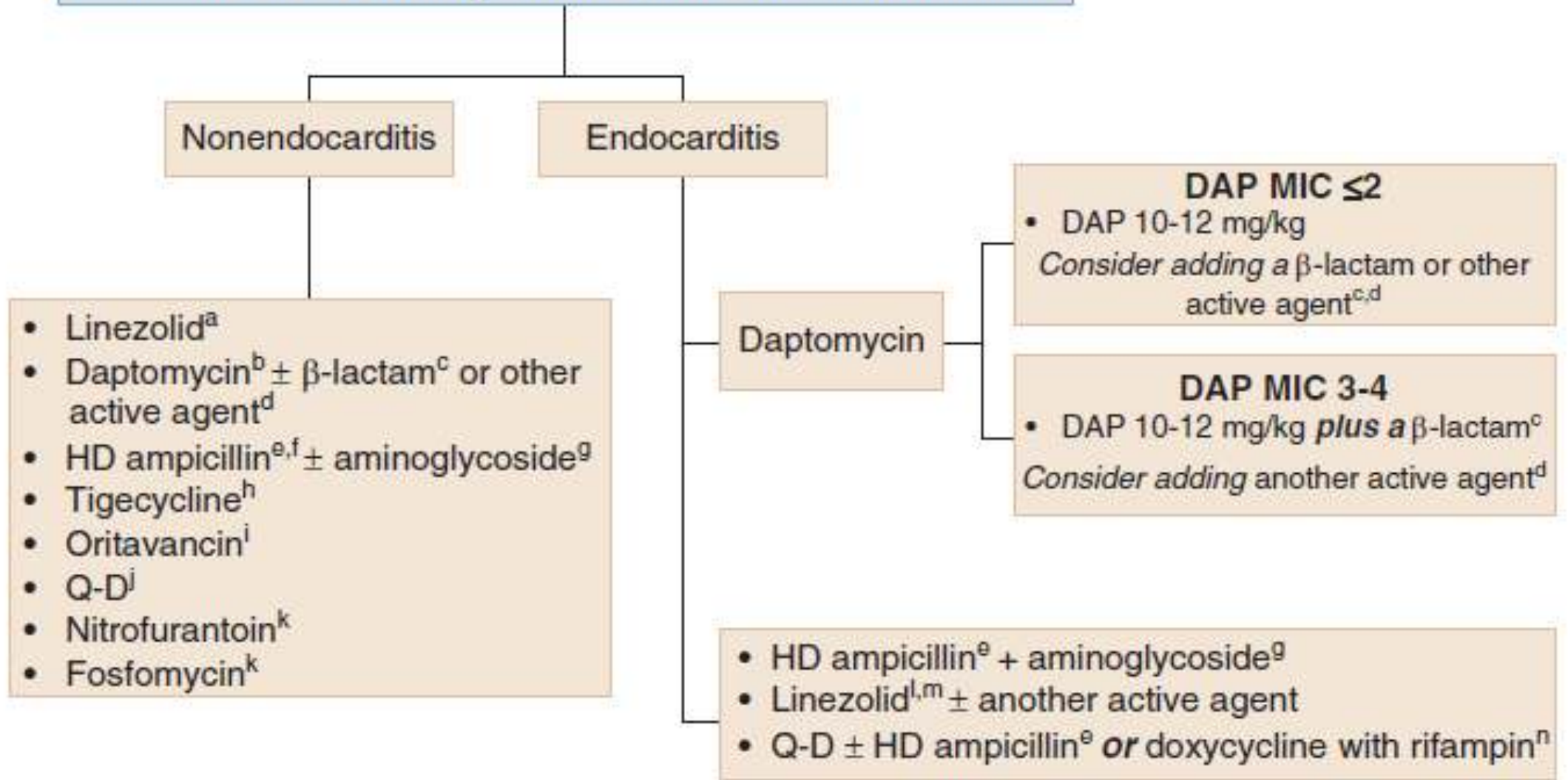
Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Ampisilin ve vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarından kaynaklanan idrar yolu enfeksiyonlarında (ampisilin idrarda konsantre olduğundan) ampisilin MIK i >64 mcg/mL olsa bile hala etkili olabilir
- İki retrospektif çalışmada, ampisiline dirençli VRE'ye bağlı idrar yolu enfeksiyonunda aminopenisilinler (oral amoksisilin veya IV ampisilin) ve beta-laktam olmayanlar ile tedavi oranları benzer (sırasıyla %84, %88)
- Tedavi süresine ilişkin spesifik klinik veri yok
- Komplike olmayan sistit için tedavisi süresi 5 gün
- Komplike enfeksiyonlar için 7 -10 gün

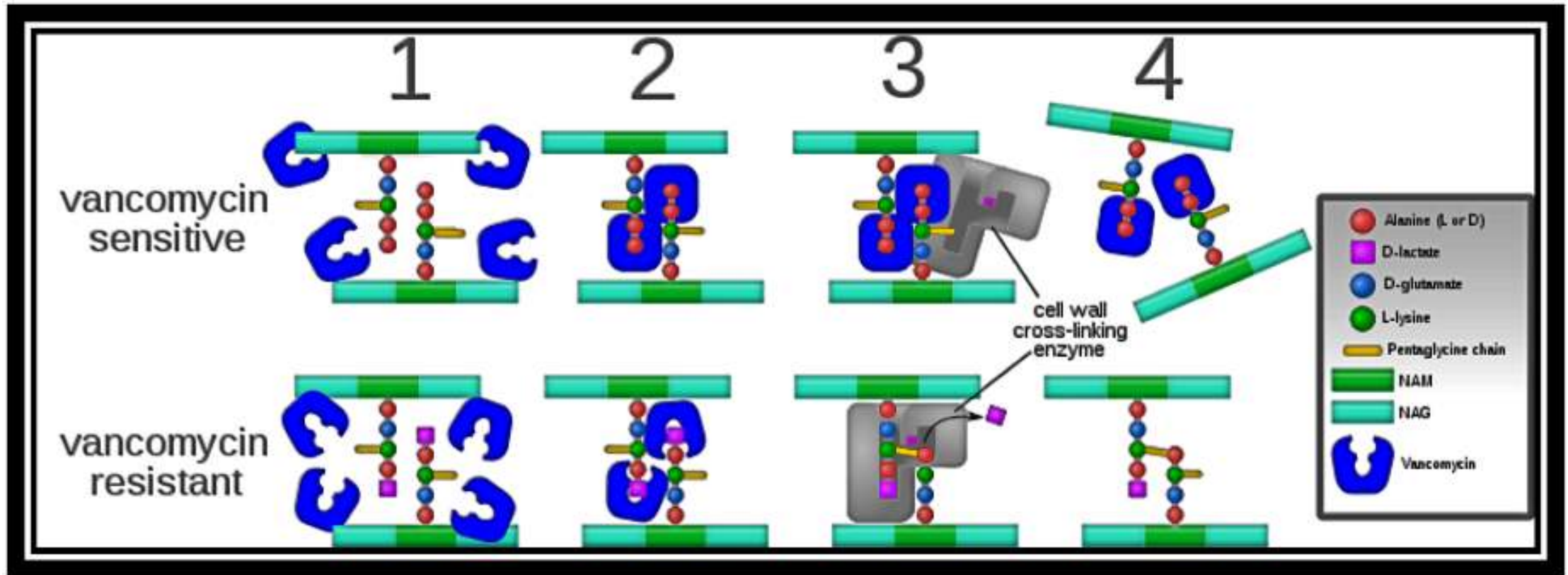
SSS Enfeksiyonları

- Penisilin, aminoglikozidler ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşlarının neden olduğu enterokok menenjitinin tedavisi zor
 - İv linezolid veya iv + intraventriküler kinupristin-dalfopristin/ daptomisin tercih edilebilir ancak intraventriküler uygulama ile ilgili deneyim sınırlıdır
- Tedavi süresi belirsiz
 - En az 10 gün tedavi
 - Birden fazla kültür pozitifliği varsa, son pozitif kültürden sonra tedavi 10-14 gün uzatılmalı

Preferences for vancomycin-resistant *E. faecium* Infections



VRE'de Teikoplanin kullanılabilir mi?



D-Alanin → D-laktat : VanA, VanB, VanD, VanM → VA ❌ TEC ❌
 D-Alanin → D-serin : VanC, VanE, VanG, VanN → VA ❌ TEC ✅

VRE'de teikoplanin kullanılabilir mi?

- VanB kökenleri teikoplanine invitro duyarlı olabilir ancak tedavi sırasında direnç gelişebileceğinden duyarlı görünen VanB tipi VRE enfeksiyonlarının tedavisinde teikoplanin kullanılmamalı
- d-Ala-d-Serin ile biten peptidoglikan prekürsörleri sentezleyen diğer enterokoklarda (VanC, VanE, VanG, VanN) teikoplanin MİKleri düşüktür ve bu grupta teikoplanin kullanılabilir

VRE Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar

- **Oritavancin**
- Hücre duvarı sentezini inhibe eden ve vankomisine dirençli suşlar da dahil olmak üzere stafilokok ve enterokoklara karşı in vitro bakterisidal aktiviteye sahip olan yarı sentetik bir glikopeptid
- Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için 2014 yılında onaylanmış
- Tek doz (100 saatlik bir yarı ömür)
- VRE etkinliği?

> J Chemother. 2023 Aug 21:1-4. doi: 10.1080/1120009X.2023.2247205. Online ahead of print.

Vancomycin-resistant enterococcus bloodstream infection successfully managed with oritavancin and fosfomicin as sequential treatment

Caterina Di Cecco ¹, Jacopo Monticelli ¹, Stefano Di Bella ², Vittorio Di Maso ³, Roberto Luzzati ²

- Son zamanlarda oritavancin ve fosfomisin arasında VRE izolatlarına karşı in vitro ve in vivo sinerjizm gösterilmiş
- Fosfomisin, anti-biyofilm ve sinerjistik özellikleri göz önüne alındığında, enterokok enfeksiyonlarında (kan dolaşımı enfeksiyonları ve endokardit dahil) ortak ilaç olarak kullanımı giderek artmaktadır
- Ardışık tedavi olarak oritavancin ve fosfomisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen VRE kan dolaşımı enfeksiyonu olan hematolojik bir olgu

VRE Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar

Tetrasiklin Türevleri

Omdasiklin (iv/oral)

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (*E. faecalis* dahil) ve toplum kökenli pnömoni için onaylanmış
- *E. faecium*'a karşı tigesikline eşit veya biraz daha düşük in vitro aktiviteye sahip

Eravasiklin (iv)

- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onaylı

Overcash JS et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Outcomes of Omadacycline in Women with Cystitis: Results from a Phase 1b Study.

Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5) Epub 2019 Apr 25.

Solomkin JS, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. Clin Infect Dis. 2019;69(6):921.

VRE Sürveyansı

Sürveyans Kültürü

Special Report

SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*

Carlene A. Muto, MD, MS; John A. Jernigan, MD, MS; Belinda E. Ostrowsky, MD, MPH; Hervé M. Richet, MD; William R. Jarvis, MD; John M. Boyce, MD; Barry M. Farr, MD, MSc

- Sağlık tesislerin **yüksek risk altındaki hastalarda aktif sürveyans kültürleri** programı uygulamasını ve VRE bulaşmasını azaltmak için **temas önlemlerini** kuvvetle tavsiye etmektedir

Sürveyans Kültürü



Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)

1. Tüm sağlık tesisleri için genel tedbirleri önerirken, **aktif sürveyans kültür kullanımını önermemektedir**
2. Rutin kontrol tedbirlerinin uygulanmasına ve bunlara uyulmasına rağmen VRE gibi çoklu ilaca dirençli organizmaların insidansı veya prevalansının azalmadığı durumlarda uygulanması gereken yoğunlaştırılmış müdahaleler önermekte
 - **Yüksek riskli hastaların aktif sürveyans kültürleri**

VRE Enfeksiyon Kontrolü

- El hijyeni
 - Klorheksidin içeren antimikrobiyal sabunlar > düz sabun (30sn)
 - Alkol bazlı el antiseptikleri
- Temas önlemleri
 - Kesmek için birer hafta ara ile alınmış 3 negatif dışkı veya rektal sürüntü örneği belgelenmeli
 - >1 yıl ; bir negatif dışkı veya rektal sürüntü
- Kohort
- Kolonizasyonun ortadan kaldırılması
 - Etkili bir yöntem yok
 - Özellikle tedavi önerilmemektedir

VRE Enfeksiyon Kontrolü

- Sürveyans kültürleri ve kaynak kontrolü
 - Yüksek risk altında (YBÜ, Hematoloji-Onkoloji Klinikleri) olduğu düşünülen hastaların aktif sürveyansı
 - Son 6 - 12 ay içinde VRE ile kolonize olduğu veya enfekte olduğu bilinen hastalardan sürveyans kültürlerine gerek yoktur. Bu tür hastalar tedaviden bağımsız olarak kültür pozitif kalabilir. Korelasyon eksikliği nedeniyle klinik kültürler VRE sürveyans kültürlerinin yerine kullanılmamalıdır
- Akılcı antimikrobiyal kullanımı
 - Vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporinler ve anti-anaerobik ilaçlar
- Çevre dezenfeksiyonu
 - Buharlaştırılmış hidrojen peroksit ve ultraviyole (UV) ışık
- Hasta banyosu
 - Hastanın klorheksidin ile yıkanması



TEŞEKKÜRLER