

# Vancomycinresistente enterokokker - fra resistensmekanisme til folkehelseperspektiv

Prøveforelesning 13.11.2018

Silje Bakken Jørgensen

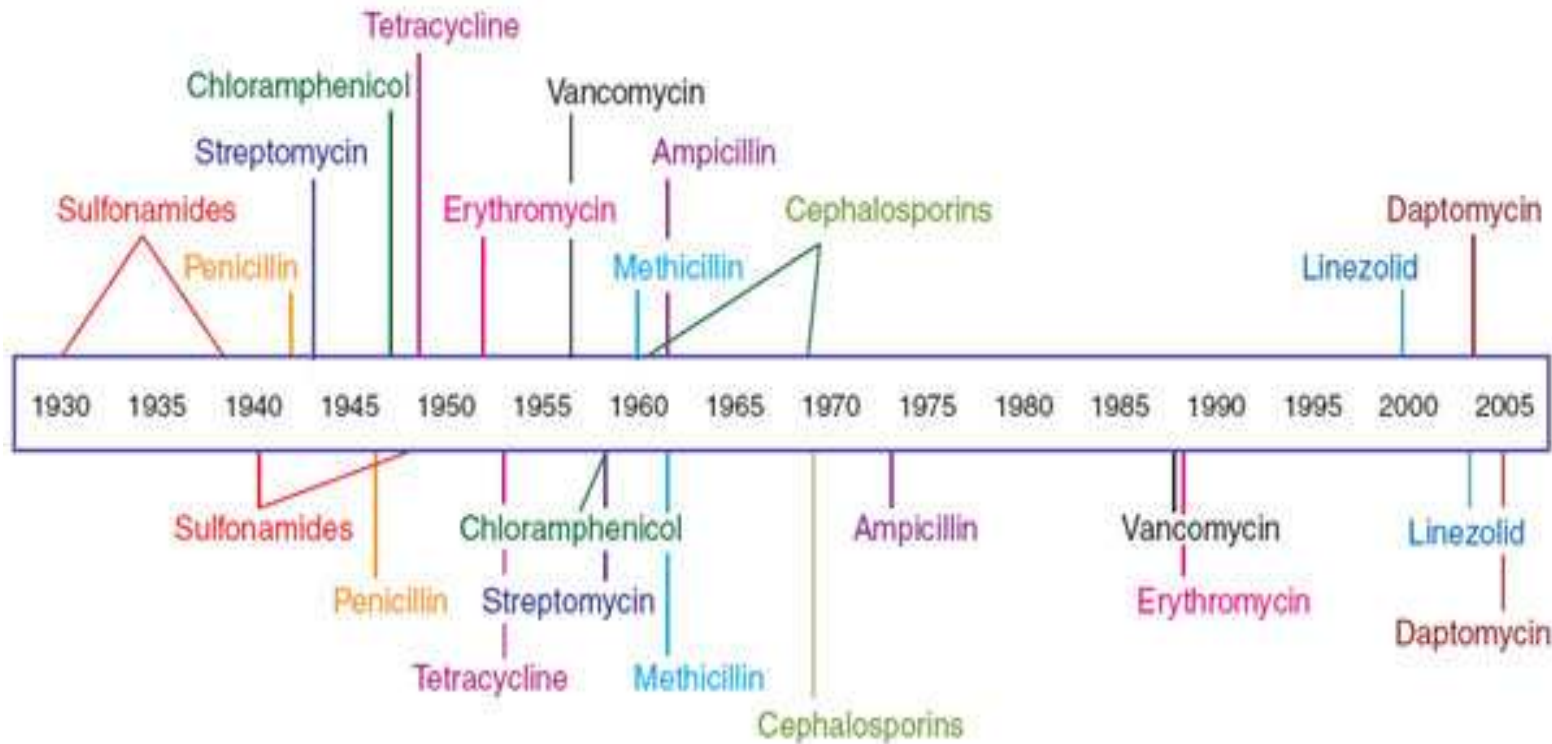


# Disposisjon

- Hvorfor er vi opptatt av antibiotikaresistens?
- Hva er enterokokker og hvordan behandles enterokokkinfeksjoner?
- Vancomycin og resistensmekanismer
- Forekomst av vancomycinresistente enterokokker i Norge og resten av verden
- Folkehelseutfordringer

# Antibiotikaresistens: The more we use it the more we lose it!

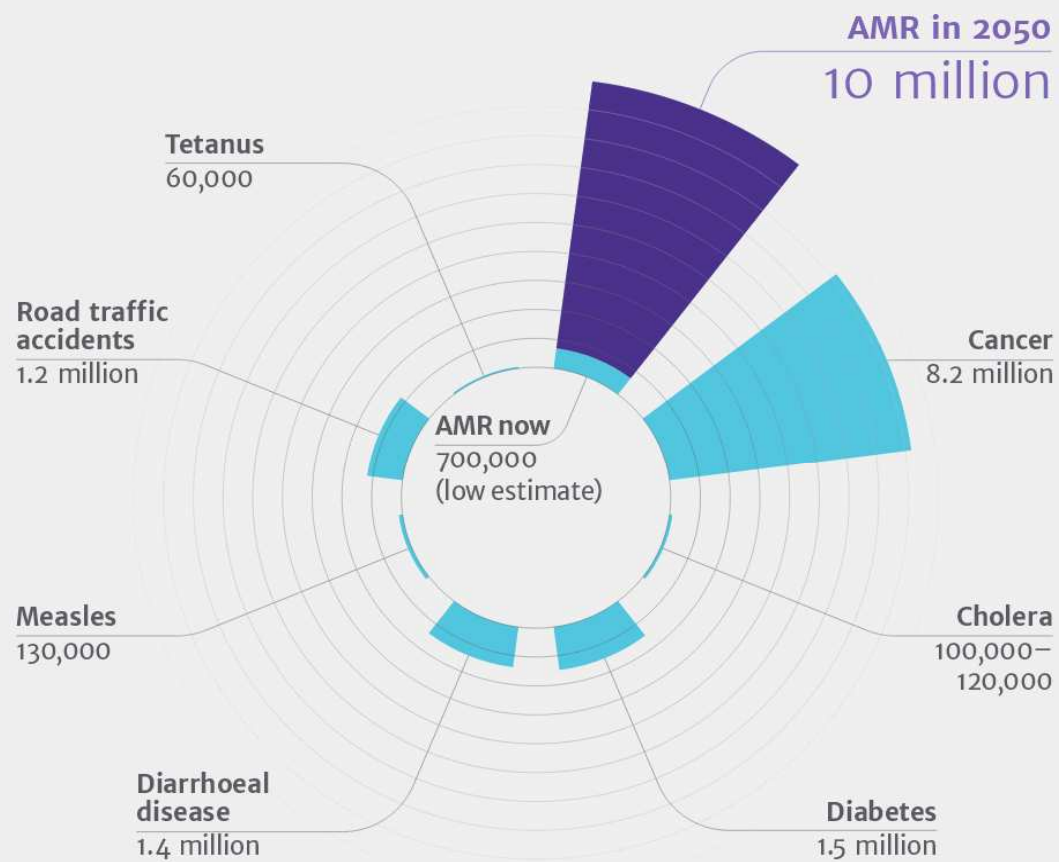
Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

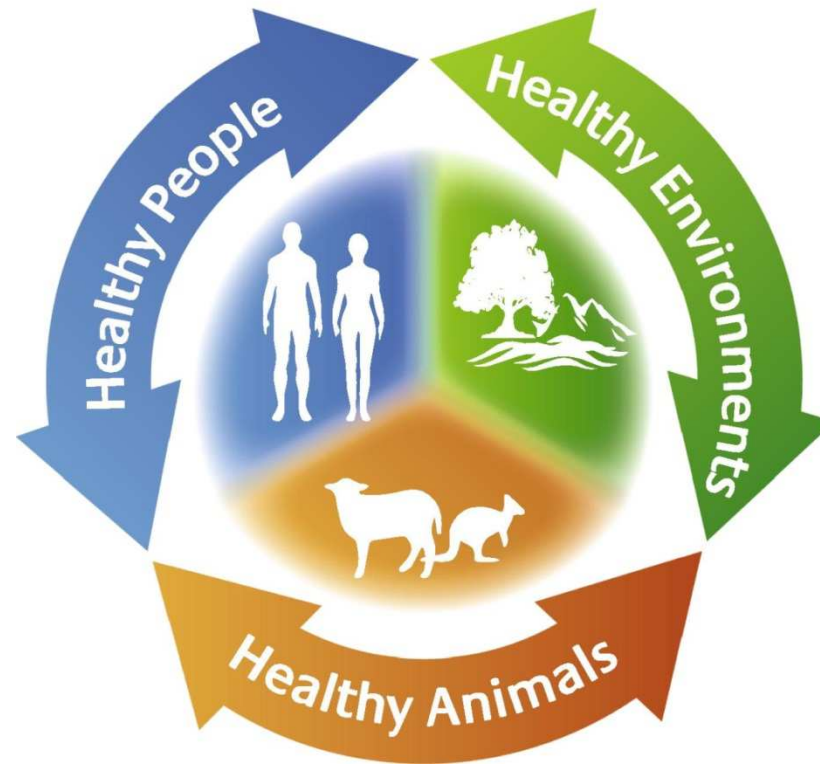
Clatworthy et al. ,  
Nature Chemical Biology 2007

## Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



## The One Health Triad

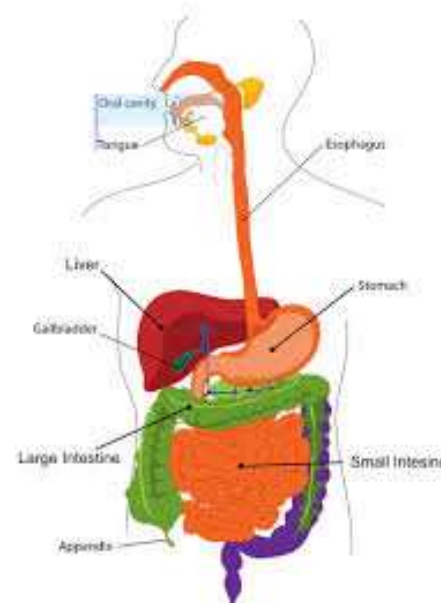
Vancomycin-resistens hos enterokokker gir infeksjoner hos mennesker



*van*-gener naturlig i jordbakterier

Vekstfremmer brukt til husdyr gir vancomycinresistens hos dyr

# Enterokokker er tarmbakterier som fins nesten over alt



Wikipedia.org



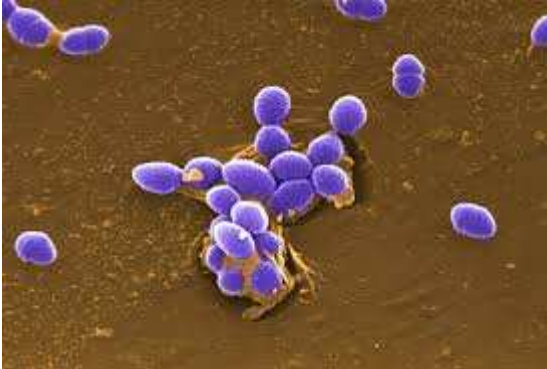
Pixabay.com





# Enterokokken – en hard negl

pixnio.com



60 ulike arter i taxonomidatabasen

NCBI 1. nov. 2018

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

Meget robuste bakterier:

- Vokser ved 10-45<sup>0</sup>C
- Vokser i 6,5% NaCl-buljong
- Vokser ved pH 9,6
- Kan tåle oppvarming i 60<sup>0</sup>C i 30 min

- Overlevelse i sykehusmiljø

- På hender: 60 minutter



- På tekstiler, flater og utstyr: 5 dager - 4 måneder

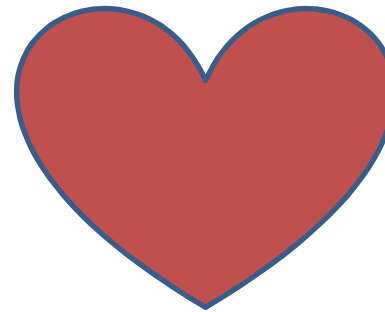
- Tørketålende





## Enterokokker er normalflora og opportunistiske patogener

- Koloniserer sår (ofte del av blandingsinfeksjoner)
- Urinveisinfeksjoner
- Bukhuleinfeksjoner
- Blodbaneinfeksjoner
- Proteseinfeksjoner
- Endokarditt (infeksjon i hjerteklaffene)



# Enterokokker har iboende resistens mot mange antimikrobielle midler

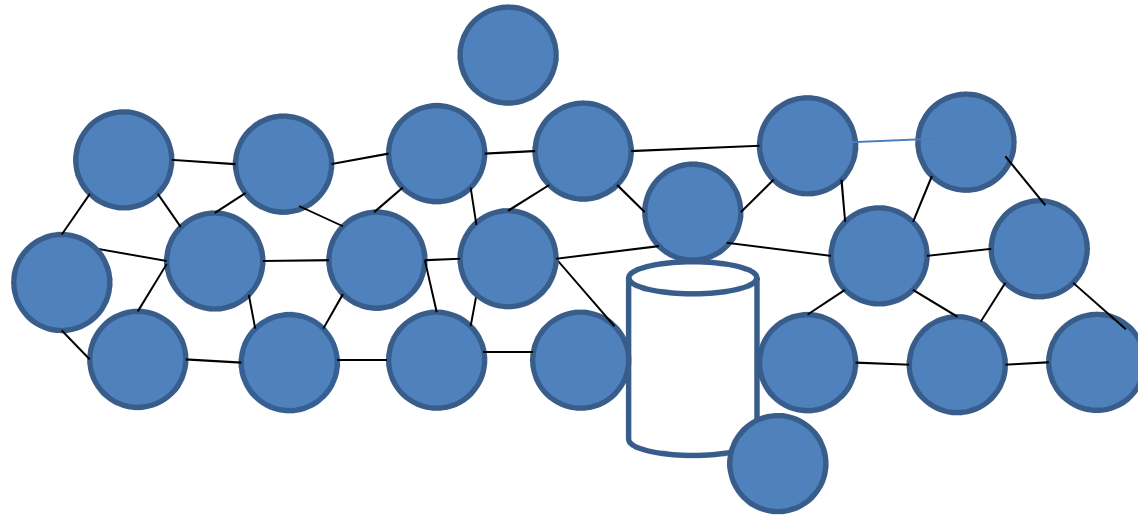
- Få behandlingsalternativer
- Tradisjonelt:
  - Ampicillin/penicillin (synergi med aminoglykosid)
  - Vancomycin
  
  - Penicillinresistens (endret penicillinbindende protein og penase)
  - Høygradig aminoglykosidresistens
  - Vancomycinresistens

## Nosokomiale infeksjoner

- Vanligste sykdomsfremkallende enterokokker hos mennesker: *E. faecalis* og *E. faecium*
- *E. faecium* oftere resistent for ampicillin (70 %), og høygradig resistent for aminoglykosider (40 %)
- Andel *E. faecium* vs. *E. faecalis* ved bakteremi er økende i mange land, men har vært nokså stabil i Norge siste 10 år (NORM)

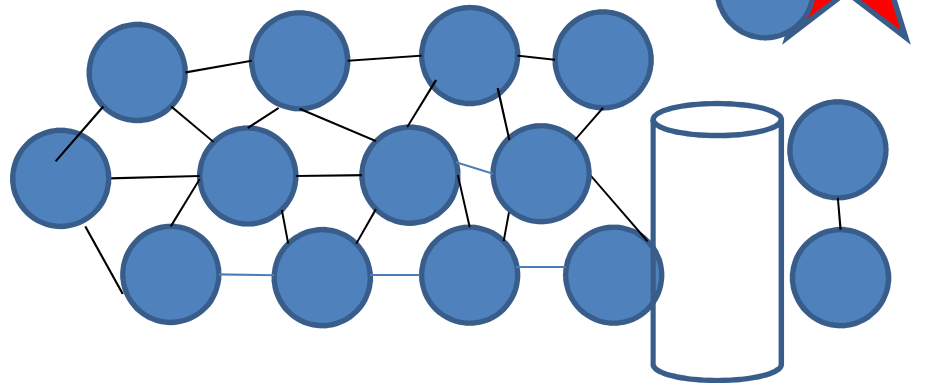


# Enterokokkens cellevegg

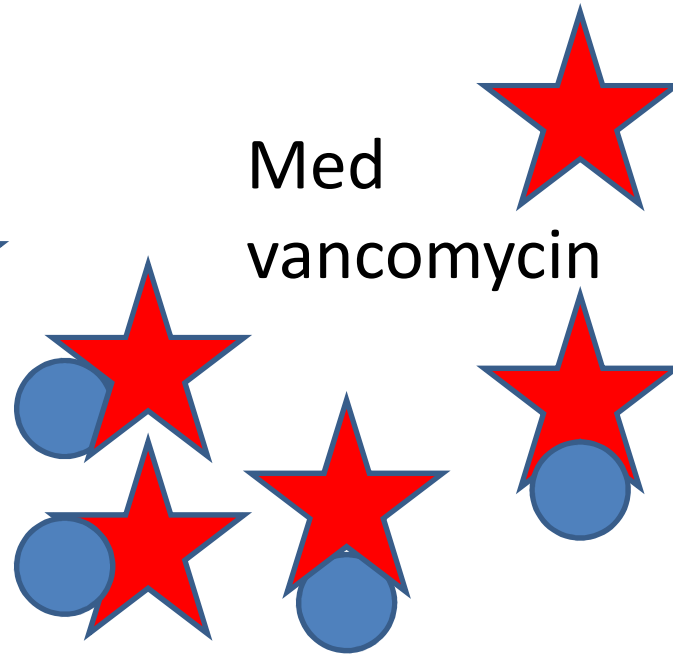


Tykt lag av peptidoglykaner med tverrbindinger

Uten  
vancomycin



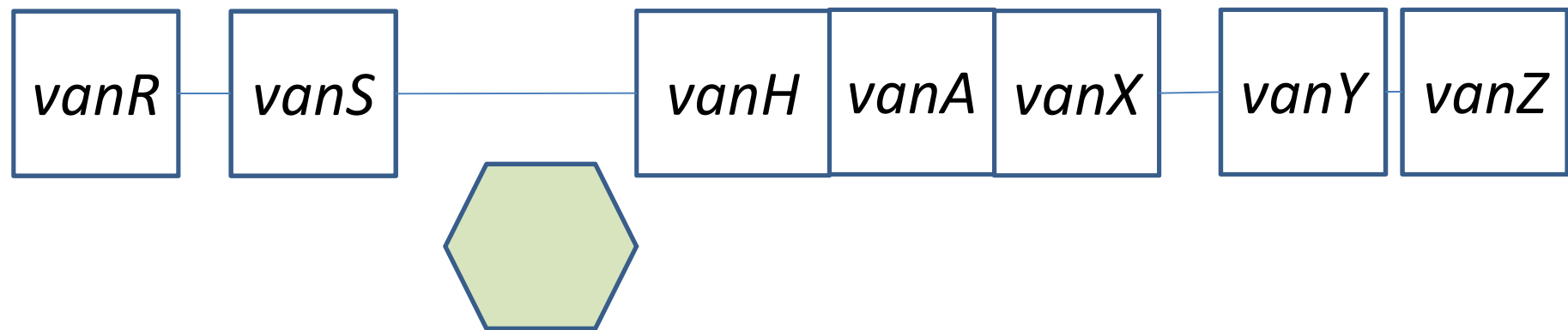
Med  
vancomycin



Vancomycin binder seg til peptidoglykankjedene når de kommer ut av cellemembranen. Dermed hindres tverrbindingene mellom peptidoglykanene, og celleveggen blir ustabil

# Vancomycinresistens avhenger av flere gener som må virke sammen

Avlesning av resistensgenene er også avhengig av en promotor

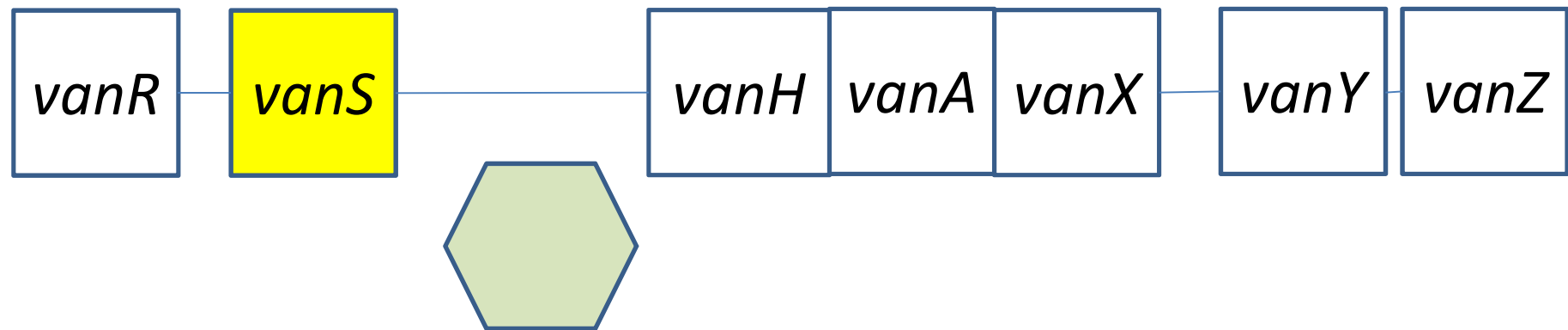
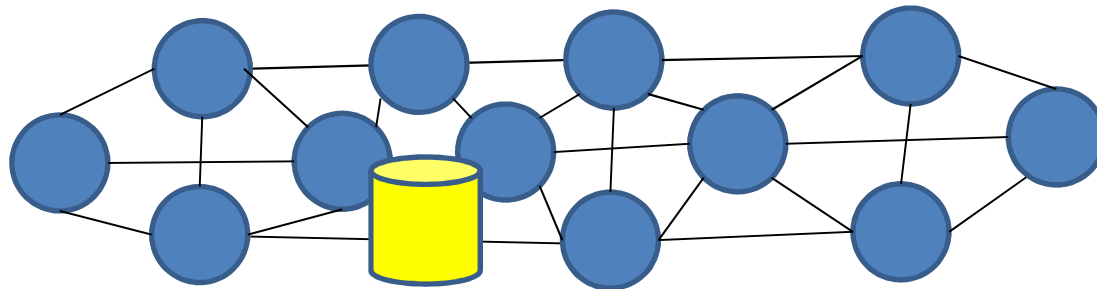


Inaktiv promotor

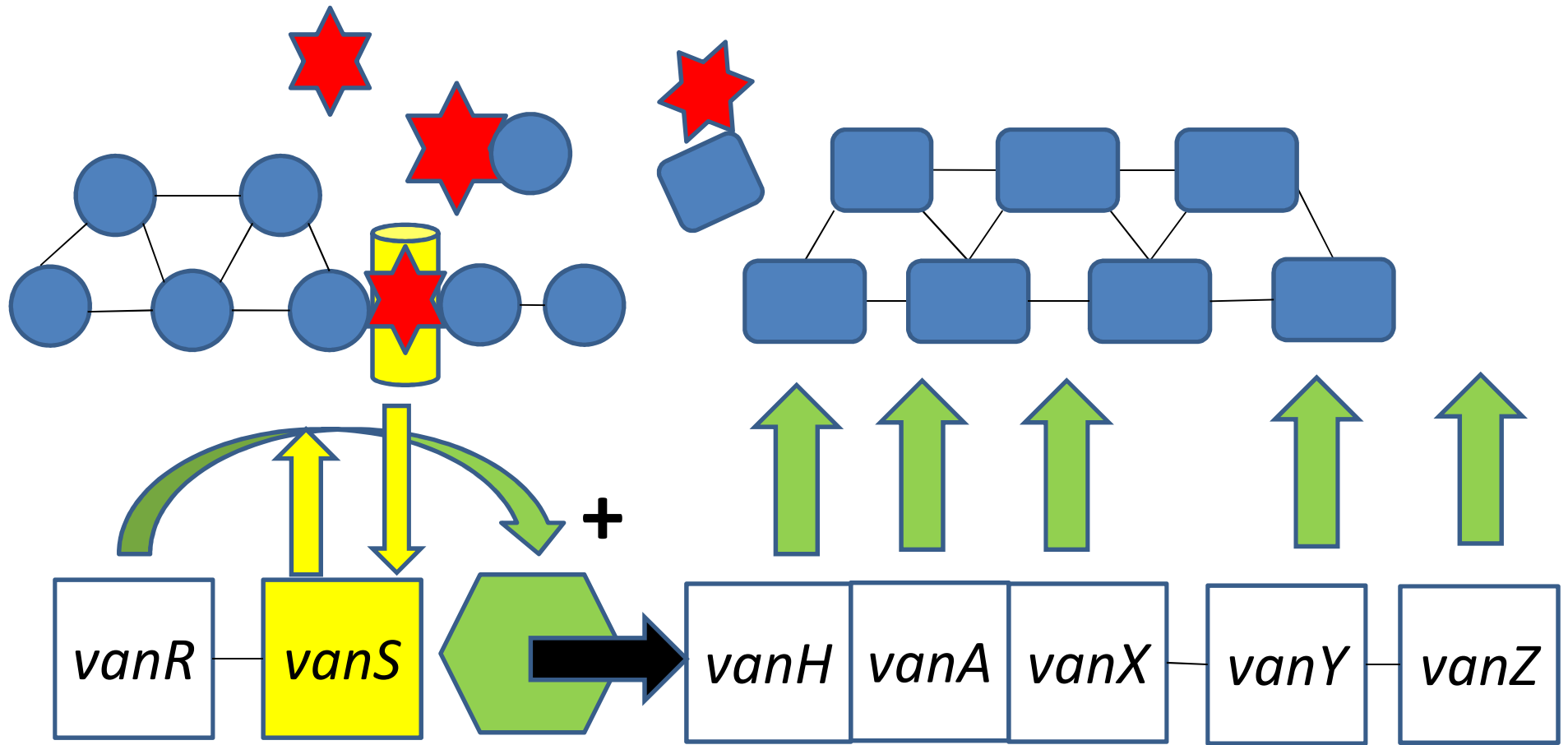


- Et operon med flere gener må virke sammen for at resistens skal uttrykkes: Eksempel for VanA
- *vanH*, *vanA* og *vanX* er nødvendige for å endre peptidoglykanforstadiene
- *vanS* og *vanR* regulerer transkripsjonen av *vanH*, *vanA* og *vanX*
- *vanY* og *vanZ* øker resistensen, men er ikke helt nødvendige (*vanZ* gir teikoplaninresistens)

**Induserbar resistens:  
VanA uten vancomycin til stede. Genene  
uttrykkes ikke. Celleveggen er stabil.**



Inaktiv promotor



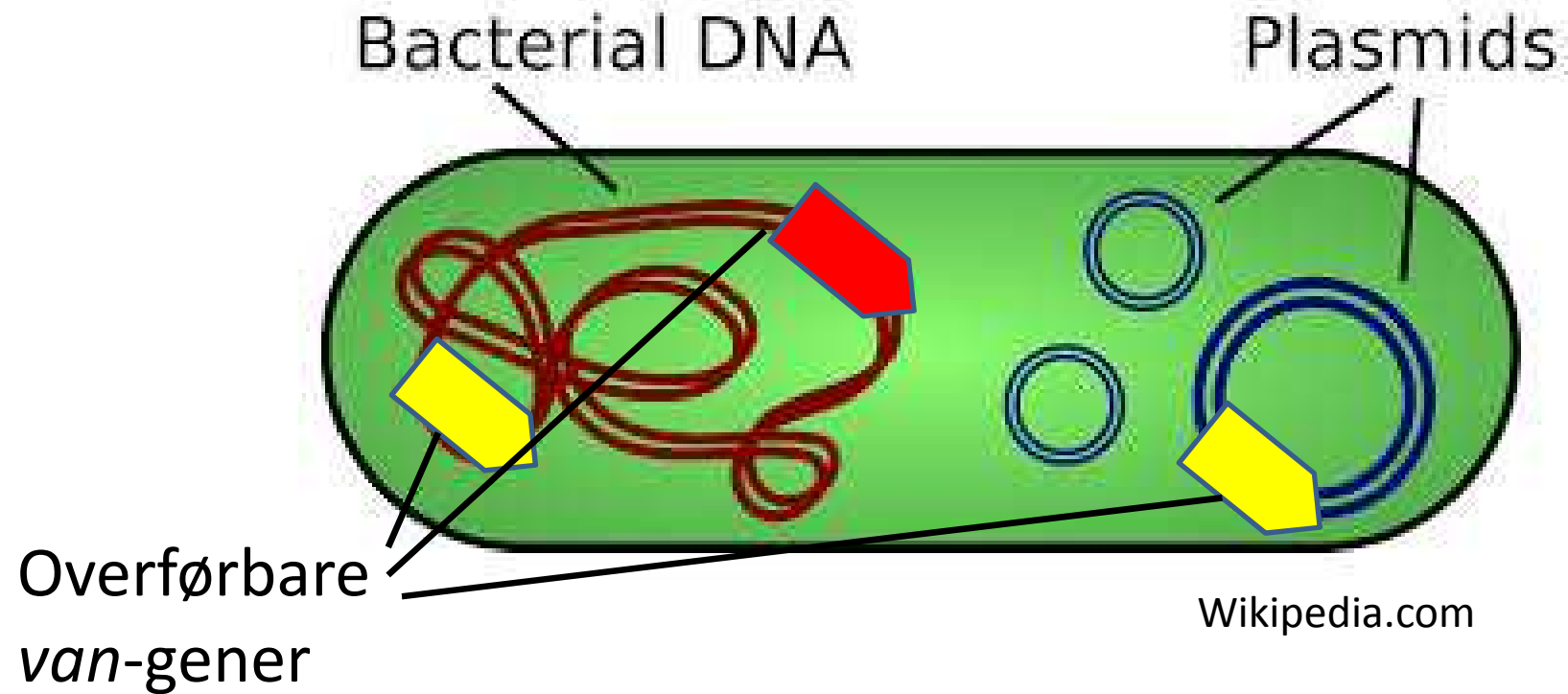
Vancomycin aktiverer promotor slik at resistensgener kan uttrykkes. Celleveggen beholder sin stabilitet.

# Vancomycinresistente enterokokker = VRE

- Vancomycinresistens dukket opp i *E. faecalis* og *E. faecium* i Vest-Europa og USA fra 1988 – har spredd seg meget raskt til hele verden
- Flere typer *van*-gener i mange ulike bakteriarter
- Ulik effekt på ulike glykopeptid-antibiotika
- Konstitutiv og induserbar resistens
- Noen enterokokker har iboende lavgradig vancomycinresistens
  - VanC hos *E. gallinarum* og *E. casseliflavus*

# Overførbar resistens hos enterokokker

- Til andre enterokokker
- Til andre arter



## Spredning av vancomycinresistens til stafylokokker

- Noen plasmider holder seg til én art, mens andre kan overføre genmateriale mellom mange ulike arter (broad-host plasmids)
- Skrekkscenario: VanA overført til broad-host plasmid og videreføring til stafylokokker

# VRE hos enterokokker

Modifisert tabell fra Hegstad 2010 Clin Microbiol Infect 16:541-54

Resistens	Ervervet					Iboende*
Type	VanA	VanB	VanD	VanM	VanE, G, L og N	VanC
Nivå	Høy	Lav-høy	Moderat	Høy	Lav	Lav
Uttrykk	Ind.	Ind.	Konst.	Ind.?	Ind. (konst.)	Konst./Ind.
Overførbar	+	+	+	+	-/+	-
Enterococcus	div.	div.	div.	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinarum</i>
Andre	<i>Staph. aureus</i>	div. annen normalflora	div. annen normalflora		div. annen normalflora (VanG)	

\*ervert VanC sjelden i *E. faecalis* og *E. faecium*



# Mekanismer som kan endre Van-uttrykket

- Induserbar resistens som vokser fram hvis mye antibiotika til stede i verten/miljøet rundt
- Opptak av vanB fra andre bakterier
- Blokkert induserbar resistens
  
- Utfordringer med laboratoriepåvisning

## Avoparcin: et glykopeptid brukt som vekstfremmer hos husdyr



- EU: Bruk av avoparcin fram til 1997
- Canada/USA: Avoparcin ikke i bruk, men mye VRE i sykehus
- Australia, Afrika, Asia: VRE både i sykehus og samfunn

Danmark: fortsatt VRE i 47 % av broilerflokkene 15 år etter forbud mot avoparcin (Bortolaia et al. 2015)

# Sykehusklonene

- Økende forekomst av VRE ved helsetjenesteassosierte infeksjoner, selv om forekomst hos dyr og i miljø avtar noe
- Flere ulike kloner som har vokst fram parallelt
- Oftere bærere av virulensgener
- Store og små utbrudd i sykehus

## VRE spres og gir utbrudd i helseinstitusjoner

FHI: Årsrapport utbrudd av smittsomme sykdommer 2017

	2013	2014	2015	2016	2017	
Smittestoff	antall utbrudd				Ant. utbr.	Ant. tilf.
MRSA	8	10	10	8	11	47
VRE	2	4	1	1	9	124
ESBL- produserende agens	4	4	4	7	3	15

## Tiltak i sykehus

- Anbefalinger om screening av risikopasienter
- Smitteoppsporinger kan bli meget omfattende og påvirke flere institusjoner
- Overvåkningsprøver, ukesprevalens etc.

## VRE i Norge

- NORM Blodkultur Enterococcus spp.:
- 2001 0,5 % (alle VanC)
- 2008 1,3 % (alle VanC)
- 2017 3,2 % (15 Van C, ellers 7 stk. VanB; hvorav 5 fra ett enkelt sykehus med langvarig utbrudd)

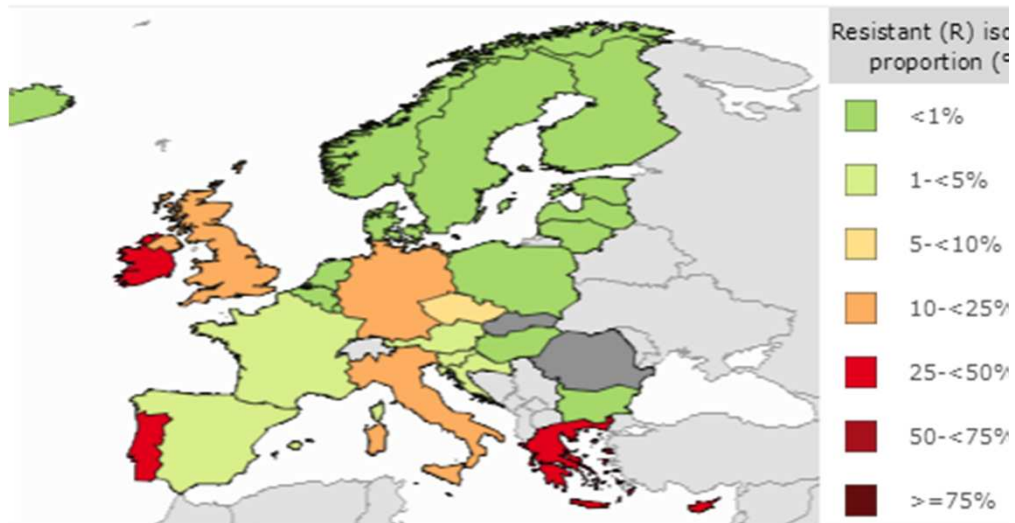
# Folkehelseperspektivet

- Enterokokkinfeksjoner rammer primært personer som har svekket helsetilstand fra før.
- VRE forårsaker hovedsakelig helsetjenesteassosierte infeksjoner.
- Økt spredning i husstander, gjennom kloakk/vann, matvarer etc. kan øke forekomsten i den generelle befolkningen, og vi kan få økning også i samfunnservvede VRE-infeksjoner (urinveisinfeksjon, galleveisinfeksjoner, blodbaneinfeksjoner, endokarditt).
- Vancomycinresistens kan spres fra enterokokker til bakterier med større sykdomsfremkallende potensiale (gule stafylokokker). Sannsynligheten for slik overføring øker med utbredelsen av VRE.
- Sammen med annen antimikrobiell resistens representerer VRE en trussel mot folkehelsen i hele verden.

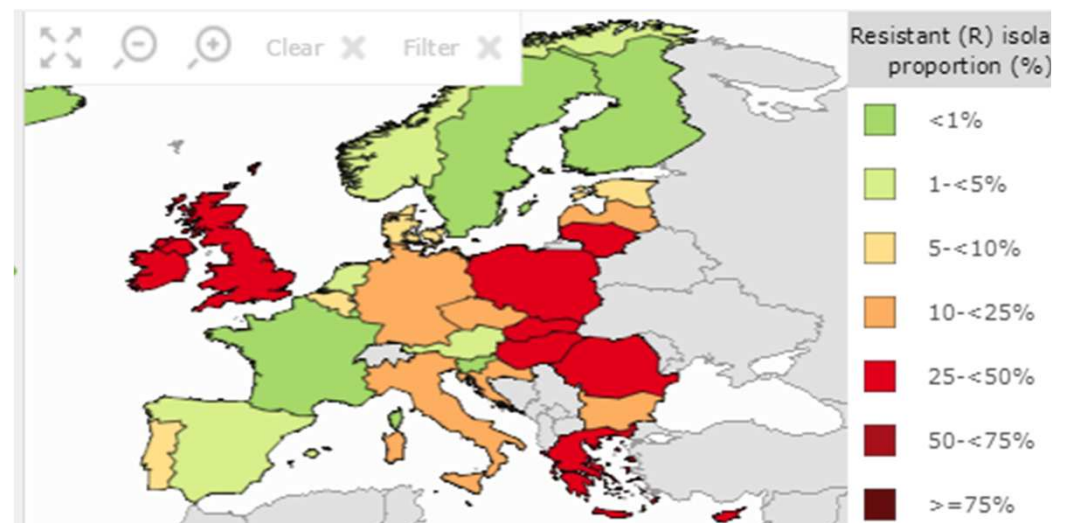


# Vancomysinresistente E. faecium i Europa

## EARS-net



2007



2017

## VRE i blodkulturer andre deler av verden

- Mindre tilgjengelige overvåkningsdata for vancomycinresistens

	USA 2013	Asia/Stillehavs- regionen 2008	Latin Amerika 2008
E. faecalis	2 %	0,01 %	3 %
E. faecium	68 %	14 %	48 %

## VRE i Europa

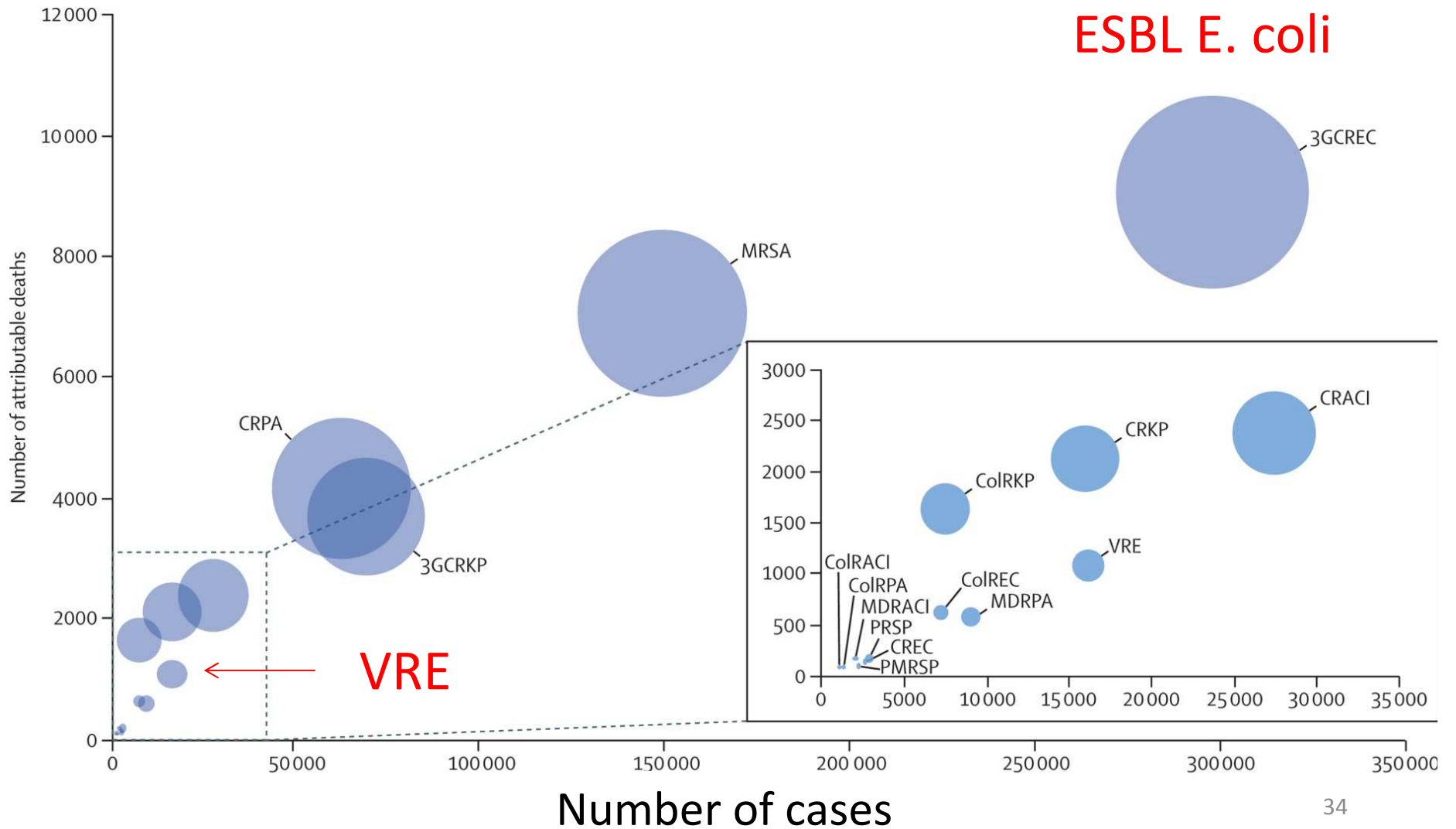
ECDC, Lancet Infect Dis, nov. 2018:

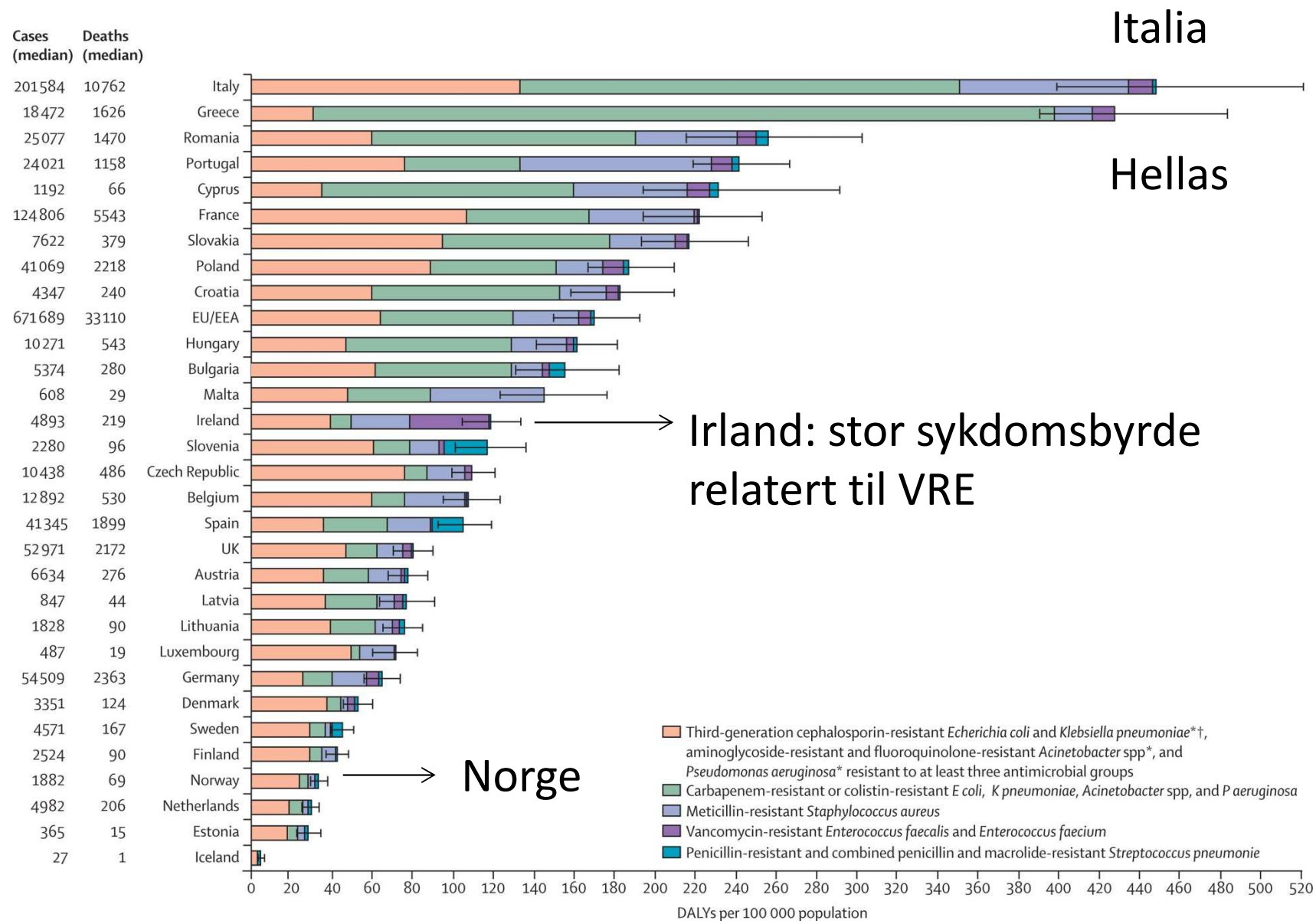
Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

Estimerer byrden av sykdom forårsaket av ulike antibiotikaresistente mikrober

	Median antall infeksjoner	Median antall tilskrivbare dødsfall	Median antall DALYs per 100000 innbyggere
Vancomycinresistente Enterococcus faecalis og Enterococcus faecium	16 146 (13206 – 19 334)	1 081 (891–1292)	5.49 (4.68–6.47)
Tredjegerasjon cephalosporin- resistent Escherichia coli	29 7416 (255 377– 341064)	9 066 (7787–10607)	37.2 (32.8–41.8)

# Number of attributable deaths





## Hva må til?

- Antibiotikastyringsprogrammer
- Laboratorieovervåkning
- Aktiv screening av risikopasienter
- Gode basale smittevernrutiner
  - Håndhygiene, rengjøring av tekstiler, rom og utstyr m.m.
- Utbruddshåndtering (kontaktisolering, smitteoppsporing)



# Oppsummering

- Vancomycinresistens hos enterokokker antas å ha vokst frem mye på grunn av avoparcin brukt som vekstfremmer til fjærkre
- Van-operonet har spredd seg via plasmider til stammer av *E. faecium* med spesielle virulensfaktorer. Disse stammene er godt tilpasset kolonisering av mennesker og spres effektivt i sykehusmiljø
- Det er anslått at VRE-infeksjoner forårsaker 16 000 infeksjoner og 1000 dødsfall årlig i Europa. Sammenlignet med andre resistente bakterier har VRE større betydning for sykелighet enn for dødelighet
- De genetiske mekanismene bak VRE er komplekse og kan vanskeliggjøre diagnostikken
- Fordi vancomycinresistens kan overføres til nye plasmider med større potensiale for å overføre resistensen til andre, mer virulente mikrober, er det fortsatt nødvendig med stor innsats for å stoppe sykehusutbrudd når de oppstår

# Referanser

- Vincent Cattoir Roland Leclercq. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 68, Issue 4, 1 April 2013, Pages 731–742, <https://doi.org/10.1093/jac/dks469>
- Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microbial Drug Resistance* Vol. 24, No. 5, June 2018
- White, Alekshun, Mcdermott. *Frontiers in antimicrobial resistance*, American society for microbiology, 2005
- Bortolaia V, Mander M, Jensen LB, Olsen JE, Guardabassi L. Persistence of vancomycin resistance in multiple clones of *Enterococcus faecium* isolated from Danish broilers 15 years after the ban of avoparcin. *Antimicrob Agents Chemother* 2015
- Sørum M, Johnsen PJ, Aasnes B, Rosvoll T, Kruse H, Sundsfjord A, Simonsen GS. Prevalence, Persistence, and Molecular Characterization of Glycopeptide-Resistant Enterococci in Norwegian Poultry and Poultry Farmers 3 to 8 Years after the Ban on Avoparcin. *Appl Environ Microbiol*, 2006
- Chiang HY, Perencevich EN, Nair et al. Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin resistant enterococci in the United States: systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2016.
- Fader ML, Ledebauer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology and approaches for screening for VRE in health care setting. *J Clin Microbiol* 2016.
- Emaneini M, Hosseinkhani F, Jabalmeli F et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016.

- Mendes RE, Castanheira M, Farrel DJ et al. Longitudinal (2001–14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010–13) analysis of oritavancin *in vitro* potency. JAC 2016
- Hammerum et al. Emergence of *vanA* *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005–15. JAC august 2017.
- Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals – occurrence and importance. Infection ecology and epidemiology 2012.
- Tatsung Foka FE et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in South Africa: Implications for public health