

Vankomycin-resistent Staphylococcus epidermidis gav protesinfektion

Linezolid och rifampicin läkte den komplicerade infektionen

ANDERS HÅKANSON, överläkare, Infektion/Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm
anders.hakanson@sodersjukhuset.se

INGA FRÖDING, ST-läkare, Kli-

nisk mikrobiologi, Karolinska universitetslaboratoriet, Hudinge

CARIN OTTOSSON, med dr, överläkare, ortopedkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

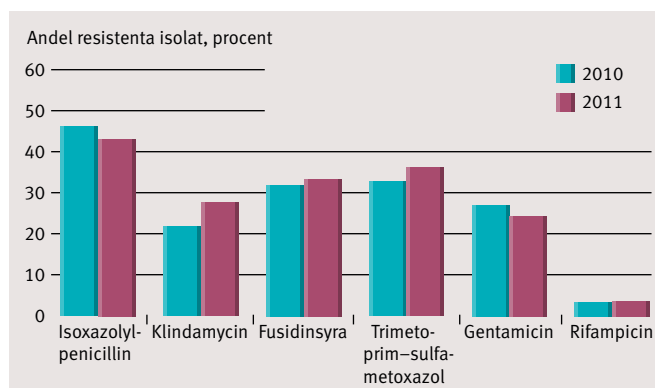
Antibiotikaresistens är ett ökande problem, i Sverige framför allt hos gramnegativa bakterier som producerar ESBL (extended-spectrum beta-lactamases). Resistens hos grampositiva bakterier (meticillinresistent *S aureus*, MRSA, och vankomycinresistenta enterokocker, VRE) har hittills varit ett kvantitativt mindre problem i vårt land.

Protesrelaterade stafylockinfektioner och rifampicin

Ett undantag är koagulasnegativa stafylokocker (KNS), inklusive *Staphylococcus epidermidis*, där resistens mot betalaktamantibiotika (isoxazolylpenicilliner, cefalosporiner mfl) sedan många år är vanligt förekommande. KNS är i många fall harmlösa kontaminanter men kan ha klinisk relevans, framför allt vid infektioner associerade med främmande material, såsom central venkateter, subkutan venport och inopererade proteser (hjärtklaff, ledprotes m m). Vid protesrelaterad infektion är tidig kirurgisk revision i kombination med effektiva antibiotika nödvändig för utläkning, och förekomst av multiresistenta stammar som orsak till dessa infektioner är därför ett stort bekymmer.

Vid sammanställning av rutinresistensbestämning av 358 fynd av KNS i blododlingar på Södersjukhuset 2010–2011 var 43 procent av stammarna resistenta mot isoxazolylpenicilliner, 28 procent mot klindamycin, 36 procent mot trimetoprim-sulfametoxazol och 33 procent mot fusidinsyra (Figur 1). Hos enstaka bakterieisolat förekommer resistens mot alla dessa preparat. Som alternativ har vi hittills alltid kunnat behandla med glykopeptider (vankomycin eller teikoplanin).

Rifampicin är det antibiotikum som har bäst dokumenterad effekt vid protesrelaterade stafylockockinfektioner (gäller både *Staphylococcus aureus* och KNS), vilket anses bero på preparatets förmåga till bakterieavdödning i bakteriell biofilm [1]. Rifampicin ingår därför som en viktig komponent i behandlingen av stafylockockorsakad protesrelaterad infektion, men det kan aldrig ges som monoterapi då detta snabbt leder till resistensutveckling. Fusidinsyra har också använts som tilläggsbehandling, men även detta preparat måste ges i kom-



Figur 1. Koagulasnegativa stafylokocker i blododlingar vid Södersjukhuset åren 2010 (n = 314) och 2011 (n = 358) och andel resistens mot respektive antibiotika.

bination med annat antibiotikum. Linezolid har varit ett möjligt alternativ vid multiresistens, men behandling mer än fyra veckor i sträck rekommenderas inte. Det beror på att risken för biverkningar då ökar betydligt. Vanligast är benmärgshämning (framför allt anemi), men det förekommer även andra mer sällsynta biverkningar, t ex neuropati.

Glykopeptid- och vankomycinresistens

Glykopeptidresistens hos KNS är ett växande problem. I första hand är det resistens mot teikoplanin (minsta hämmande koncentration/MIC >4 mg/l enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) som stafylokockerna utvecklar, medan vankomycinresistens (MIC >4 mg/l enligt EUCAST) är ovanligt [2, 3]. De första internationella rapporterna publicerades redan i mitten på 1980-talet, och sporadiska fall av vankomycinresistenta KNS förekommer [3–6]. Den resistens mot vankomycin som beskrivits hos KNS utgörs oftast av en låggradig resistens med MIC-värden mellan 8 och 16 mg/l, medan teikoplanin uppvisar betydligt högre MIC-värden (64 eller 128 mg/l) [3].

Resistensmekanismerna är oklara, men glykopeptidresistenta KNS-isolat har ofta en förtjockad cellvägg. Resistensgenerna vanA och vanB, som ger vankomycinresistens hos enterokocker och som också kan orsaka vankomycinresistens hos *S aureus*, påvisas sällan hos vankomycinresistenta KNS [2, 7]. I Sverige är vankomycinresistenta KNS fortfarande mycket sällsynta [8, 9]. I en studie från Örebro av 461 KNS-isolat från hematologiska patienter 1980–2009 var samtliga känsliga för vankomycin, medan 48 procent var resistenta mot teikoplanin [8]. Glykopeptidresistens hos KNS vid protesrelaterade infektioner har prospektivt studerats i Frankrike: av 315 KNS-isolat uppvisade 25 procent resistens mot teikoplanin (MIC-värde >4 mg/l), men endast ett isolat var samtidigt resistent mot vankomycin [10].

SAMMANFATTAT

Koagulasnegativa stafylokocker, inklusive *Staphylococcus epidermidis*, är en vanlig orsak till protesrelaterade ortopediska infektioner. För läkning krävs kirurgisk revision och långvarig behandling med antibiotika, i första hand rifampicin i kombination med ytterligare ett preparat. **Multiresistens** är vanlig hos koagulasnegativa stafylokocker, men resistens mot reservpreparat som vankomycin har hittills varit sällsynt i Sverige.

Linezolid är ett möjligt alternativ, men den rekommenderade behandlingstid är begränsad till 4 veckor beroende på att risken för hematologiska biverkningar ökar med behandlingens duration. **Vi har behandlat** en patient med en komplicerad protesinfektion orsakad av vankomycinresistent *Staphylococcus epidermidis*, där infektionen slutligen läkte under långtidsbehandling med linezolid och rifampicin.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

Denna fallbeskrivning avser en patient som behandlats för en komplicerad knäprotesinfektion orsakad av vankomycin-resistent *Staphylococcus epidermidis*.

FALLET

Fallet rör en 51-årig tidigare frisk, fysiskt aktiv man med traumatisk luxation av höger knä som i augusti 2007 inkom till Södersjukhuset. Patienten opererades med rekonstruktion av korsband och ligament. I december tillstötte en misstänkt yttlig sårinfektion, som behandlades med flukloxacillin, varvid såret läkte. I övrigt var det postoperativa förloppet komplikationsfritt. Efter utläkning hade patienten kvarstående besvär med successivt ökande värk och rörelsesmärta.

Röntgenundersökning i april 2009 visade betydande posttraumatisk artros i höger knä, och man beslutade om operation med knäplastik, som genomfördes i oktober 2010. Man gav sedvanlig preoperativ antibiotikaproylax med kloxacillin. Patienten skrevs ut till hemmet tre dagar senare. Patienten återkom efter nio dagar på grund av rodnad kring operationsåret. Man sårodade och satte in flukloxacillin; i odling växte *Staphylococcus aureus*. Vid uppföljning i slutet av november hade rodnaden och sekretionen minskat, men två mindre hudnekrosor hade uppkommit. Infektionen bedömdes dock som yttlig.

I december 2010 försämrades patienten med tillkomst av grumlig sekretion och CRP-ökning till >200 mg/l, vilket sammanlagt talade för en djup infektion. Knäet öppnades, och en djup infektion kunde konfirmeras. Vävnadsodlingar togs. I samtliga sju djupa odlingar fanns oväntad växt av tre bakterieslag: *Klebsiella oxytoca*, *Fusobacterium nucleatum* samt en alfastreptokock. Det bedömdes som oklart om odlingsfynden berodde på kontamination eller på en signifikant sekundär infektion. Man valde att ge behandling mot samtliga odlingsfynd och bytte till trimetoprim-sulfametoxazol + metronidazol. Flera uppföljande operativa revisioner utfördes, inklusive synovektomi och byte av plastkomponent (liner). Ett öppet sår kvarstod, vilket föranledde undertrycksbehandling. Patienten skrevs ut efter en månads inläggande vård. Man beslutade om fortsatt långvarig antibiotikabehandling.

Vid uppföljning under vårvintern 2011 förbättrades patienten, och CRP normaliserades. Dock kvarstod hela tiden en liten såröppning med hypergranulationsvävnad. Fram emot sommaren fanns alltså sekretion, som vid fistulering, och CRP började stiga måttligt. Upprepade nya sårodlingar visade ingen växt. Patienten fick sensoriska symtom, vilka misstänktes vara associerade med metronidazol. Antibiotikabehandlingen modifierades till trimetoprim-sulfametoxazol + klindamycin. Infektionen kunde hållas i schack, men fisteln läkte inte. Man bedömde att det var nödvändigt att ta bort protesen för att infektionen skulle kunna läka. Patienten var dock tveksam till operation, varför vi valde att förlänga antibiotikabehandlingen tills operation kunde genomföras.

Operation utfördes slutligen i mars 2012 (antibiotika sattes ut tio dagar preoperativt). Man avlägsnade protesen, exstirperade fistuleringen, som gick ända ned mot benvävnad, gjorde multipla djupa vävnadsodlingar och satte in en tillfällig cementprotes (spacer). Man fick nätt och jämnt ihop mjukdelarna över området för den tidigare fistuleringen, och bedömningen var att det vid nästa operation skulle behövas plastikkirurgisk expertis för att lägga en lambå över operationsområdet. Postoperativt återinsattes trimetoprim-sulfametoxazol + klindamycin, och patienten skrevs ut. Då fanns preliminärt svar på ett (av sex) vävnadsodlingar med växt av *Staphylococcus epidermidis*, som lämnades utan åtgärd i väntan på kompletterande svar.

Några veckor senare kom patienten för uppföljning på orto-

TABELL I. Resistensbestämning utförd vid Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Resultaten har verifierats med mikrobultjongsodlingsmetod (för daptomycin med E-test) vid EUCAST:s referenslaboratorium. R = resistent, S = känslig.

Antibiotikum	Resistensmönster	MIC, mg/l
Isoxazolylpenicillin	R	
Klindamycin	R	>1
Teikoplanin	R	64
Tetracyklin	R	>8
Tigecyklin	R	1
Linezolid	S	2
Daptomycin	R	2
Trimetoprim-sulfametoxazol	R	>8
Rifampicin	S	
Fusidinsyra	R	
Gentamicin	R	4
Ciprofloxacin	R	>2
Vankomycin	R	8

ped-/infektionsmottagning. Allmäntillståndet var gott och såret delvis under läkning, men det fanns områden med missfärgning och krustabildning. CRP var lägre än postoperativt, men alltså förhöjt, 97 mg/l. Vid genomgång av peroperativa odlings svar framkom att det hade växt ut renkultur av *Staphylococcus epidermidis* i fem av sex djupa vävnadsodlingar. Bakteriestammen var endast känslig för linezolid och rifampicin, för övrigt totalresistent mot samtliga testade antibiotika (Tabell I). Mest anmärkningsvärt var att stammen var resistent mot både teikoplanin (MIC 64 mg/l) och vankomycin (MIC 8 mg/l). Resistensbestämningen utfördes initialt med E-test (Biomerieux), och verifierades med mikrobultjongsodningsmetod vid EUCAST:s referenslaboratorium i Växjö. Isolatet undersöktes med nukleinsyradetektion (PCR) avseende resistensgenerna vanA och vanB, men dessa påvisades inte.

Bedömningen blev nu att det förelåg en sen sekundär lågvirulent infektion, som sannolikt uppstått via den tidigare fistuleringen in mot knäleden och protesen. Behandlingen ändrades till linezolid 600 mg × 2 samt rifampicin 300 mg × 2 (bägge per os). Vid återbesök i mitten av april var såret torrt, men det fanns kvarstående kruster och generellt skör och missfärgad hud runtomkring. CRP hade normaliserats till <5 mg/l.

Under maj och juni förbättrades lokalstatus ytterligare och i mitten av juni var knäet avsvällt, inga sår fanns och CRP var fortsatt lågt. Mot bakgrund av tidigare behandlingsmisslyckanden, svårt infektionsangripen benvävnad och locus minoris i form av skört hudområde dikt an mot benvävnad, beslutades att försöka bibehålla antibiotikabehandlingen till sammanlagt minst fyra månader efter den senaste operationen. Vi var medvetna om risken för hematologiska biverkningar, men i frånvaro av andra behandlingsalternativ gavs fortsatt underhållsbehandling med linezolid och rifampicin. Behandlingen fortgick till mitten av september. Under perioden maj till september kontrollerades blodstatus och leverprov cirka var tredje vecka, och Hb var hela tiden >120 g/l.

Efter utsatt antibiotikabehandling återkom patienten för uppföljande kontroll vid två tillfällen under hösten. Knäet vi-

»Linezolid är inte godkänt för långtidsbehandling, eftersom benmärgspåverkan då är vanlig, men vi hade i detta fall inget rimligt alternativ.«

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

sade inga tecken till relaps av infektionen och CRP-värdena var normala. Remiss utfärdades till Karolinska universitetssjukhuset för att sätta in en ny knäprotes och i samma seans täcka huddefekten med en lambå. Operationen utfördes i januari 2013. Efter operationen gavs linezolid, som sattes ut efter svar att samtliga peroperativa odlingar var negativa. Det postoperativa förloppet har varit fortsatt glatt. Patienten har successivt tränat upp styrka och balans i benet och återgick under sommaren i deltidsarbete, som har ökat till heltid från november.

DISKUSSION

Sammanfattningsvis kan konstateras att det krävs både kirurgi och antibiotikabehandling för att läka protesrelaterade ortopediska infektioner. I vårt fall var behandlingen med antibiotika ovanligt långvarig, vilket delvis berodde på tidigare behandlingsmisslyckanden, svårt infektionsangripen benvävnad samt locus minoris i form av skört hudområde som låg an direkt mot ben.

Vid infektioner orsakade av multiresistent *Staphylococcus epidermidis* återstår mycket få behandlingsalternativ, i synnerhet vid samtidig resistens mot vankomycin. Rifampicin är en viktig komponent i behandlingen, men måste alltid kombi-

neras med ett annat preparat. Linezolid är inte godkänt för långtidsbehandling, eftersom benmärgspåverkan då är vanlig, men vi hade i detta fall inget rimligt alternativ. I en retrospektiv observationsstudie var risken för linezolidorsakad anemi minskad under samtidig behandling med rifampicin [11]. I detta fall kan kombinationen linezolid och rifampicin således ha bidragit till att patienten klarade långvarig behandling utan att få hematologiska biverkningar.

Om behandlingen inte kunnat fullföljas hade det funnits risk för persisterande infektion samt, i förlängningen, risk att patienten aldrig skulle kunna återfå ett normalt fungerande höger ben alternativt tvingats till amputation. Vårt fall illustrerar att det uppenbarligen finns personer som inte får benmärgshämning ens vid långvarig behandling med linezolid.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Erika Matuschek, EUCAST:s referenslaboratorium, Växjö, har hjälpt till med verifiering av resistensbestämningen.*

REFERENSER

- Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998;279(19):1537-41.
- Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide resistance in gram-positive cocci: a review. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:1-10.
- Ma XX, Wang EH, Liu Y, et al. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci (CoNS): emergence of teicoplanin-non-susceptible CoNS strains with inducible resistance to vancomycin. *J Med Microbiol.* 2011;60(11):1661-8.
- Nakajima J, Hitomi S, Koganemaru H, et al. Isolation of *Staphylococcus epidermidis* intermediately resistant to vancomycin in a case of central venous catheter-associated bloodstream infection. *J Infect Chemother.* 2013;19(5):983-6.
- Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One.* 2012;7(2):e31548.
- Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med.* 1987;316(15):927-31.
- Nunes A, Teixeira L, Iorio N, et al. Heterogeneous resistance to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus warneri* clinical strains: characterisation of glycopeptide susceptibility profiles and cell wall thickening. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(4):307-15.
- Ahlstrand E, Svensson K, Persson L, et al. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci isolated in blood cultures from patients with hematological malignancies during three decades. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(11):1349-54.
- Claesson C, Nilsson LE, Kronvall G, et al. Antimicrobial activity of tigecycline and comparative agents against clinical isolates of staphylococci and enterococci from ICUs and general hospital wards at three Swedish university hospitals. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(3):171-81.
- Cremniter J, Slassi A, Quincampoix JC, et al. Decreased susceptibility to teicoplanin and vancomycin in coagulase-negative staphylococci isolated from orthopedic-device-associated infections. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1428-31.
- Legout L, Valette M, Dezeque H, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2224-30.

SUMMARY

Coagulase-negative Staphylococci, including *Staphylococcus epidermidis*, are common pathogens in orthopedic prosthesis infections. Operation and prolonged treatment with rifampicin in combination with another antibiotic is often required. Coagulase-negative Staphylococci are frequently multi-resistant, but resistance to vancomycin is rare in Sweden. Linezolid is an alternative, however it is only recommended for up to 4 weeks treatment due to risk of hematological side effects. We have successfully used prolonged treatment with linezolid and rifampicin in a patient suffering from a complicated prosthetic joint infection caused by a vancomycin resistant *Staphylococcus epidermidis* strain.