

Febril Nötropenik Hastalardan Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkeni Olarak İzole Edilen Koagülaz-Negatif Stafilokok Türlerinin Teikoplanine Duyarlılıkları

Susceptibility to Teicoplanin among Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Catheter Related Bloodstream Infections in Febrile Neutropenic Patients

Özlem Güzel-Tunçcan, Derya Tozlu-Keten, Murat Dizbay, Esin Şenol

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Febril nötropeni (FN) hastalarında özellikle koagülaz-negatif stafilokokların (KNS) etken olduğu kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları (KIKDI) sık görülmekte ve ampirik tedavide glikopeptidler sık kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda glikopeptidlerin yoğun kullanımı nedeniyle başta *Staphylococcus haemolyticus* ve *S. epidermidis* olmak üzere KNS'ler arasında teikoplanine duyarlılığı azalmış suşlar bildirilmektedir. Bu çalışmada Hematoloji Servisi ve Kök Hücre Nakil (KHN) Birimi'nde üç yıl boyunca takip edilen hastalarda gelişen KIKDI'lerden izole edilen KNS'lere karşı teikoplaninin minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda 2007-2009 yılları arasında, Hematoloji ve KHN Birimi'nde takip edilen FN hastalarında gelişen KIKDI'lerden izole edilen KNS izolatları yer almıştır. Oksasilin duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle, teikoplanin duyarlılıkları ve MIC düzeyleri ise E-test® yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Otuz dokuz hastanın farklı FN ataklarından KIKDI etkeni olarak izole edilmiş 96 KNS izolatı çalışmaya alınmıştır. Çalışmada en sık izole edilen KNS türü *S. epidermidis* (%46) olup ikinci sıklıkta *S. haemolyticus* (%39) tespit edilmiştir. Çalışılan suşlarda teikoplanin direnci saptanmamıştır. Ancak izolatların %10'unda orta düzeyde duyarlılık tespit edilmiştir. *S. haemolyticus* suşlarında teikoplanin MIC düzeyleri ve metisiline direnç oranı *S. epidermidis*'e göre daha yüksek saptanmıştır.

Sonuçlar: FN hastalarında KIKDI'lerden izole edilen KNS'ler tür düzeyinde tanımlanmalı; klinik yanıtı yoksa, tedavi MIC düzeyi saptanarak düzenlenmelidir. *S. haemolyticus* başta olmak üzere KNS izolatları arasında teikoplanin MIC düzeylerinin yakın takibi gerekmektedir. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 44-7.*

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, koagülaz-negatif stafilokoklar, teikoplanin.

Abstract

Objective: Catheter related bloodstream infections (CRBSI) caused by coagulase-negative staphylococci (CNS) are frequent in patients with febrile neutropenia (FN) and glycopeptides are used empirically in the treatment of these infections. Recently, decreased susceptibility to teicoplanin among CNS has been reported, especially in *Staphylococcus haemolyticus* and *S. epidermidis*, due to excessive use of glycopeptides. In this study, we aimed to determine the minimal inhibitor concentrations (MICs) of teicoplanin and to compare its activity with other antibiotics on CNS isolated from CRBSI in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation.

Methods: The study was performed on CNS strains isolated from CRBSI of FN patients during the period between 2007 and 2009. Susceptibility to oxacillin was tested by disk diffusion method, and teicoplanin MICs were determined by using E-test® method.

Results: A total of 96 CNS strains causing CRBSI, isolated from different FN attacks of 39 patients were analyzed. Among them, *S. epidermidis* (46%) and *S. haemolyticus* (39%) were the most frequent CNS species. Although teicoplanin resistance was not detected in the CNS isolates, 10% of the isolates revealed decreased susceptibility to teicoplanin. Teicoplanin MICs and methicillin resistance rates were found to be statistically higher among *S. haemolyticus* strains than those of *S. epidermidis*.

Conclusions: CNS isolated from CRBSI in FN patients should be identified to the species level, and the change of therapy in case of clinical failure should be made according to the MICs of antibiotics. Teicoplanin MICs among CNS, especially in *S. haemolyticus*, should be closely monitored. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 44-7.*

Key Words: Febrile neutropenia, catheter related bloodstream infection, coagulase-negative staphylococci, teicoplanin.

IX. Febril Nötropeni Simpozyumu (25-28 Şubat 2010, Ankara)'nda bildirilmiştir.

Presented in the IXth Febrile Neutropenia Symposium (25-28 February 2010, Ankara).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Özlem Güzel-Tunçcan, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel./Phone: +90 312 202 54 32 Faks/Fax: +90 312 418 49 72 E-posta/E-mail: oguzel@gazi.edu.tr

doi:10.5152/kd.2010.14

Giriş

Febril nötropenik (FN) hastaların tedavisinde son yıllardaki gelişmelere karşın, infeksiyonlar hâlâ en sık ve ciddi problem olarak devam etmektedir. Kan dolaşımı infeksiyonları, özellikle de kateterle ilişkili olanlar bu hasta grubunda en sık görülen infeksiyonlar arasındadır. Hematolojik maligniteli hastalarda ve kök hücre nakli (KHN) hastalarında tedavi amacıyla kateterler uzun süre kalmaktadır ve kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları (KİKDİ) sık görülmektedir. Hematolojik maligniteli, özellikle de KHN yapılan hastalarda bakteriyemi gelişme riski yaşa, malignite tipine ve transplantasyon tipine göre değişmektedir (1,2).

Kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında son yıllarda başlıca koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) olmak üzere Gram-pozitif etkenlerde artış görülmektedir. Stafilokoklar, tüm kateterle ilişkili infeksiyonların %75-90'ını oluşturmaktadır. Biyofilm oluşumu nedeniyle kateterlere kolay tutunan KNS'ler ise bu infeksiyonların %35-50'sinden sorumludur. Bu hasta grubunda KİKDİ'lerden izole edilen KNS'ler arasında metisiline direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle ampirik tedavide glikopeptidler sık kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda glikopeptidlerin yoğun kullanımı sonucu başta *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere KNS'ler arasında teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir (2,3).

Biz de çalışmamızda 2007-2009 yılları arasında, Hematoloji Servisi ve Kök Hücre Nakli Birimi (KHNB)'nde takip edilen hastalarda gelişen KİKDİ'lerden izole edilen ve disk difüzyon testiyle duyarlılıkları bulunan KNS'lere karşı teikoplaninin minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışma Ocak 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarımızda gerçekleştirilmiştir. Hematoloji Servisi ve KHNB'de FN tanısıyla izlenen ve KİKDİ tanısı konulan hastaların kateter içi kan kültür örneklerinde üreyen KNS izolatları çalışmaya alınmıştır. Aynı atak sırasında birden fazla KNS izole edilme durumunda sadece ilk izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Bir FN atağının tedavi edilmesinden sonra alınan iki kan kültüründe üreme olmaması ve en az 7 günlük ateşsiz dönemden sonra yeni ortaya çıkan ateş ve klinik durumda bozulmayla ilişkili olarak yeni kan kültür pozitifliğinin olması yeni bir atak olarak değerlendirilmiştir (4). KİKDİ tanısı Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre konulmuştur (5).

KNS izolatlarının tür düzeyinde tanımlaması, BBL Crystal (Becton Dickinson, ABD) Gram-pozitif idantifikasyon kiti kul-

lanılarak yapılmıştır. İzolatların metisilin duyarlılığı 30 µg'lık sefoksitin (Oxoid) diski kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri dikkate alınarak belirlenmiştir (6). İzolatların teikoplanin duyarlılıkları ve MIC düzeyleri E-test® (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemiyle belirlenmiştir. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanan inokulum Mueller-Hinton agar plaklarına ekilerek, teikoplanin E-test® şeridi yerleştirilmiş ve 24 saat 35°C'de inkübe edilmiştir. İnhibisyon zonunun E-test® şeridini kestiği en düşük konsantrasyon MIC değeri olarak kabul edilmiştir. Duyarlılık için ≤8 µg/ml değerler duyarlı, ≥32 µg/ml dirençli, aradaki değerler ise orta duyarlı olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir (6). Suşlar çalışmaya alınana kadar -80°C'de saklanmıştır. Standard suş olarak *S. aureus* ATCC 29213 suşu kullanılmıştır.

İstatistiksel hesaplamalar için χ^2 testi kullanılmıştır.

Bulgular

39 hastanın farklı FN ataklarından KİKDİ etkeni olarak izole edilmiş 96 KNS izolatı çalışmaya alınmıştır. İzolatların 27'si 12 hematoloji hastasından, 69'u ise 27 KHNB hastasından elde edilmiştir. Çalışmada en sık izole edilen KNS türü *S. epidermidis* olup ikinci sıklıkta *S. haemolyticus* tespit edilmiştir. İzole edilen KNS türlerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmadaki 96 izolatın 8 (%8.3)'ü ilk ataktan sonraki bir ay içinde gelişen sekonder atak sırasında elde edilmiş olup geri kalan kısmı bir aydan daha geç dönemde gelişen FN ataklarından elde edilmiştir.

Çalışmaya alınan suşlarda teikoplanin direnci saptanmamıştır (Tablo 2). Ancak izolatların %10'unda orta düzeyde duyarlılık tespit edilmiştir. Teikoplaninin *S. haemolyticus*'a karşı MIC

Tablo 1. İzole Edilen Koagülaz-Negatif Stafilokok Türlerinin Dağılımı (n=96)

KNS türü	Sayı (%)
<i>S. epidermidis</i>	44 (46)
<i>S. haemolyticus</i>	37 (39)
<i>S. hominis</i>	5 (5)
<i>S. saprophyticus</i>	3 (3)
<i>S. vitulus</i>	2 (2)
<i>S. capitis</i>	2 (2)
<i>S. intermedius</i>	1 (1)
<i>S. simulans</i>	1 (1)
<i>S. kloosii</i>	1 (1)
Toplam	96 (100)

Tablo 2. Koagülaz-Negatif Stafilokok İzolatlarının Teikoplanine Duyarlılıkları ve MIC* Düzeyleri

İzolatlar	MIC Aralığı (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	TEC-D† Sayı (%)	TEC-OD‡ Sayı (%)	OX-R§ Sayı (%)
<i>S. epidermidis</i> (n=44)	(0.5-16)	4	8	40 (91)	4 (9)	8 (18)
<i>S. haemolyticus</i> (n=37)	(1-16)	4	12	32 (86)	5 (14)	21(57)
Toplam (n=96)	(0.25-16)	4	12	86 (90)	10 (10)	36 (38)

*Minimal inhibitör konsantrasyon, †Teikoplanine duyarlı, ‡Teikoplanine orta duyarlı, §Oksasiline dirençli.

düzeylerinin *S. epidermidis*'e göre daha yüksek olduğu saptanmış, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Metisilin direnci açısından karşılaştırıldığında *S. haemolyticus*'un metisilin direnci *S. epidermidis*'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Metisiline dirençli 36 KNS izolatının 5 (%14)'ünde, metisiline duyarlı 60 izolatın ise 5 (%8)'inde teikoplanine orta derecede duyarlılık saptanmıştır. Teikoplanin MIC düzeylerindeki artışın, metisilin direnciyle ilişkisiz olduğu saptanmıştır ($p=0.594$).

İrdeleme

Hematolojik maligniteli hastaların ve KHN hastalarının FN ataklarında bakteriyemi sıklığı %29 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (7). Kan dolaşımı infeksiyonlarının etyolojisinde son dekadlarda gözlenen en önemli değişiklik, Gram-pozitif mikroorganizmaların, özellikle de KNS'lerin sıklığında artış olmuştur. Son yıllarda KNS'ler metisiline direnç oranlarının yüksek olması ve teikoplaninin MIC değerlerindeki artış nedeniyle sorunlu hale gelmişlerdir. Özellikle *S. haemolyticus* suşları arasında teikoplaninin MIC düzeylerinin yüksek saptanması, tedavide klinik başarısızlık gibi sorunlara yol açmaktadır (8-10). Çalışmamızda KİKDİ etkeni olarak izole edilen KNS'ler arasında en sık *S. epidermidis* (%46) ve *S. haemolyticus* (%39) izole edilmiştir. Diğer KNS türleri ise daha az sıklıkta izole edilmiştir. Çalışmamızda özellikle *S. haemolyticus*, beklenenden yüksek oranda saptanmıştır. Sloos ve arkadaşları (11)'nin 1985 ve 1994 yıllarında gerçekleştirdikleri çalışmada *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*'ten sonra ikinci sıklıkta izole edilen mikroorganizma olup, izolasyon oranı %2'den %8.6'ya yükselmiştir. Çalışmamızda *S. haemolyticus* suşlarıyla gelişen KİKDİ sıklığındaki artışın, bu suşlar arasında -özellikle hastanemizde FN hastalarında empirik olarak sık kullanılan- teikoplanine duyarlılığının azalmasına bağlı olduğu kuramsal olarak söylenebilir. FN hastalarında KİKDİ etkeni olarak *S. epidermidis* yanında *S. haemolyticus* da ilk sıralarda akla gelmelidir.

Aynı hastadan farklı zamanlarda izole edilen aynı tür stafilocoklar için moleküler inceleme yapılmadığından aynı izolatların tekrar çalışılmış olması ihtimal dahilindedir. Ancak bu izolatların oranının %8.3 olması nedeniyle sonuçlarımızın fazla etkilenmeyeceğini düşünmekteyiz. Yine de bu durum çalışmamızın sınırlayıcı yönü olarak söylenebilir.

İzole edilen tüm KNS'ler arasında metisilin direnci %38 olarak bulunmuştur. Metisilin direnci *S. haemolyticus*'ta %57, *S. epidermidis*'te ise %18 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen KNS'lerde direnç oranları genellikle yüksektir. Türkiye'de ve yurtdışında yapılan çeşitli çalışmalarda KNS izolatları arasında metisilin direnci %46-76 arasında bildirilmektedir (12-15). FN hastalarında kan kültürlerinde izole edilen KNS'ler arasında direnç oranlarının farklı olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır. Butt ve arkadaşları (16) FN ataklarından izole edilen KNS'ler arasında metisilin direncini %55 olarak bulmuşlardır. Ancak literatürdeki mevcut çalışmalarda metisilin direnci açısından KNS türlerine göre farklılıkları gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Kan kültürlerinde KNS üretildiği zaman tür düzeyinde tanımlama yapılması ve özellikle *S. haemolyticus* izole edildiğinde metisiline direnç oranlarının yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır.

Teikoplanin MIC₉₀ düzeyleri *S. epidermidis*'te 8 µg/ml, *S. haemolyticus*'ta 12 µg/ml olarak bulunmuştur. *S. haemolyticus* suşlarının %14'ü, *S. epidermidis* suşlarının ise %9'u teikoplanine orta duyarlı olarak saptanmıştır. Ancak teikoplanin direnci saptanmamıştır. Literatürde çeşitli çalışmalarda KNS izolatları arasında özellikle *S. haemolyticus*'ta teikoplanin MIC düzeylerinin yüksek oluşuyla ilgili veriler bulunmaktadır. Del Bene ve arkadaşları (17) metisiline dirençli *S. haemolyticus* suşlarına karşı teikoplaninin etkinliğinin vankomisine göre dört kat düşük olduğunu göstermişlerdir. Falcone ve arkadaşları (18)'nin çalışmasında hematolojik malignitesi olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S. haemolyticus* suşlarının %47'sinde teikoplanin duyarlılığında azalma saptanmıştır. Bu çalışmadaki *S. haemolyticus* suşlarının %15'i ise teikoplanine dirençli olarak bulunmuştur. Bu suşlar arasında glikopeptid direncinin tedavi sırasında da gelişebileceği ve uzun süre antibiyotik kullanan olgularda MIC düzeylerinin izlenmesi gerektiği bildirilmektedir (9). Benzer şekilde *S. epidermidis* suşları arasında da tedavi sırasında glikopeptid MIC düzeylerinin yükselebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (19,20). KNS izolatları arasında glikopeptid direncinin ortaya çıkış mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Tedavi sırasında glikopeptide dirençli subpopülasyonun seçilmesi, heterojen fenotiplerin olduğunu ve bu fenotiplerin antibiyotik olmadan da ortaya çıkabilmesi nedeniyle intrensek bir faktörün rol oynadığını düşündürmektedir (8,9,11). Hematolojik maligniteli hastalarda KİKDİ etkeni KNS izolatları arasında teikoplanin MIC düzeylerinin yüksek oluşu, özellikle biyofilm varlığı nedeniyle tedavide başarısızlığa neden olabilir. Çalışmamızda KNS izolatları arasında teikoplanin MIC düzeylerindeki artışla metisilin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Metisiline duyarlı suşlarda bile teikoplanin MIC düzeylerinin yüksek olabileceği gözlenmiştir. FN hastalarında metisiline duyarlı olan suşlar dahil KNS ile gelişen KİKDİ'de, biyofilm oluşumu nedeniyle β-laktamlara yeterli yanıt alınmayan olgularda teikoplanin tedavisine empirik olarak geçilmemesi, ancak MIC düzeyleri belirlendikten sonra antibiyotik değişikliğinin yapılması, uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(Suppl. 1): S30-3.
2. Bertin M, Muller A, Bertrand X, Cornette C, Thouverez M, Talon D. Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(5): 375-9.
3. Biavasco F, Vignaroli C, Varaldo PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19(6): 403-17.
4. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(2): 239-45.

5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988; 16(3): 128-40.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fifteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S15.* Wayne, PA: CLSI, 2005.
7. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, *et al.* Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(3): 212-6.
8. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(1): 100-7.
9. Blans M, Troelstra A. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus haemolyticus* during treatment with teicoplanin. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22(5): 263-4.
10. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(1): 73-98.
11. Sloos JH, van de Klundert JA, Dijkshoorn L, van Boven CP. Changing susceptibilities of coagulase-negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42(6): 787-91.
12. Doğruman AI F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. *Ankem Derg.* 2005; 19(1): 14-6.
13. Decousser JW, Pina P, Picot F, *et al.* Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(5): 1213-22.
14. Köksal F, Samastı M. Kan kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2002; 16(1): 10-3.
15. Reynolds R, Potz N, Colman M, *et al.* Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteremia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(6): 1018-32.
16. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004; 16(1): 18-22.
17. Del Bene VE, John JF Jr, Twitty JA, Lewis JW. Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin, and other antimicrobial agents: the significance of methicillin resistance. *J Infect Dis.* 1986; 154(2): 349-52.
18. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, *et al.* Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother.* 2004; 16(6): 540-8.
19. Garrett DO, Jochimsen E, Murfitt K, *et al.* The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20(3): 167-70.
20. Krcmery V Jr, Trupl J, Drgona L, Lacka J, Kukuckova E, Oravcova E. Nosocomial bacteremia due to vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in four patients with cancer, neutropenia, and previous treatment with vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15(3): 259-61.