



hmm-newsletter 20

(vom 14.06.2023)

VANCOMYCIN- RESISTENTE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* (VRE)

Dr. Bettina Kuppelwieser
bettina.kuppelwieser@i-med.ac.at

unter Mitwirkung von
Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl
PD Mag.Dr.rer.nat. Astrid Mayr

FACT BOX

- Enterokokken sind Teil des menschlichen Darmmikrobioms
- Eradizierung einer Darmbesiedelung mit VRE nicht möglich
- VRE sind häufig speziell an die Krankenhausumgebung adaptierte Enterokokken (Hospital assoziierte-Enterokokken) und besitzen zahlreiche Virulenz- und Resistenzgene
- Kontinuierliche Zunahme an VRE in Gesundheitseinrichtungen
- Limitierte Therapiemöglichkeiten bei VRE-Infektionen
- Hände des medizinischen Personals gelten als Hauptübertragungsweg
- Einhaltung der Basishygiene (insbes. Händehygiene) ist die wichtigste Präventionsmaßnahme!
- Gründliche Reinigung und Desinfektion der Patientenumgebung erforderlich

1. Einleitung^{1, 2, 3, 4, 5}

Enterokokken kommen im Gastrointestinaltrakt von Menschen und Säugetieren, Vögeln und Insekten vor. Sie besiedeln den Darm als Kommensalen, wobei sie üblicherweise nur einen kleinen Teil der kommensalen Mikrobiota ausmachen. Enterokokken sind bei 80% der Kinder und Erwachsenen kulturell nachweisbar. Sie gelten allgemein als nur bedingt pathogen und nicht sehr virulent, aber können das Potenzial entwickeln, invasive Infektionen zu verursachen. Insbesondere in Zusammenhang mit speziellen Patientengruppen werden Enterokokken als Verursacher verschiedener nosokomialer Infektionen mit erheblicher Letalität (z.B. der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis) beschrieben. Einige Stämme haben sich an die Besiedelung und das Fortbestehen in einer Krankenhausumgebung optimal angepasst (Hospital-assoziierte Enterokokken) und ermöglichen bei Nichteinhaltung der Basishygiene eine einfache Übertragung über direkte oder indirekte Kontaktübertragung.

Der Vancomycin-resistente *E. faecium* (VRE) ist die führende multiresistente Enterokokken-Spezies in Gesundheitseinrichtungen und ist zunehmend Verursacher nosokomialer Infektionen. Diese Herausforderung wird durch Behandlungsschwierigkeiten im Zusammenhang mit Resistenzen gegen Vancomycin und andere verschiedene Antibiotika verschärft, die entweder intrinsisch sind oder durch mobile genetische Elemente erworben wurden. VRE werden außerdem weltweit in vielen Fällen mit nosokomialen Ausbrüchen in Verbindung gebracht. Solche Ausbrüche verursachen nicht nur erhebliche wirtschaftliche Kosten für die Gesundheitssysteme, sondern bergen auch die Gefahr, dass gefährdete Patient:innen einem Erreger einer potenziell tödlich verlaufenden Infektion ausgesetzt werden.

Aufgrund seiner klinischen und gesundheitspolitischen Bedeutung hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den VRE als Erreger mit hoher Priorität in ihrer globalen Prioritätenliste eingestuft, der dringend der Erforschung und Entwicklung von neuen Antibiotika bedarf und ist ein eindeutiger Hinweis auf den Mangel an verfügbaren und wirksamen Behandlungsmöglichkeiten bei VRE-Infektionen.

Das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) berichtete, dass der durchschnittliche Anteil an Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten in der EU/EEA im Jahr 2021 bei 17,2% lag, was einen deutlichen Anstieg gegenüber 2017 bedeutet, als der Prozentsatz bei 13,4% lag. Dieser schnelle und kontinuierliche Anstieg des Anteils der VRE in der EU/EEA ist als besorgniserregend einzustufen. Die Resistenzentwicklung gegenüber Vancomycin zeigte in Österreich 2020 bei *E. faecium*-Isolaten ebenso einen Anstieg (von 4,2% auf 5,5%). Bundesweit lag Tirol im Jahr 2020 mit einem VRE-Anteil von 11,7% in Blutkulturisolaten an erster Stelle. Diese **hohen VRE-Levels**, die **mangelnden VRE-Therapiemöglichkeiten** und die **leichte Übertragbarkeit** stellen eine **große Herausforderung** für die Krankenhaushygiene und Infektionsprävention dar.

3. Ziel des Newsletters⁶

Der kürzlich veröffentlichte Resistenzbericht für das Jahr 2022 zeigt auch in Tirol eine deutliche Zunahme von Vancomycin-resistenten *E. faecium* (VRE). Molekularbiologische Untersuchungen ergaben, dass es sich bei einem Großteil der VRE-Isolate um einen Hospital-assoziierten *E. faecium* des CC17 („Ausbruchsstamm“) mit den entsprechenden Resistenz- und Virulenzeigenschaften handelt. Dieser Newsletter möchte Maßnahmen zur Früherkennung von VRE-Fällen und frühzeitigen Intervention in Tiroler Gesundheitseinrichtungen in den Vordergrund stellen, um VRE-Übertragungen vorzubeugen und somit drohende Ausbrüche zu verhindern. Die empfohlenen Hygienemaßnahmen sind im Kontext dieser epidemiologischen Situation zu sehen, Änderungen sind je nach epidemiologischer Lage vorbehalten.

2. Erreger^{2, 7, 8}

Enterokokken sind grampositive Kokken und bilden eine eigene Gattung innerhalb der Familie der *Streptococcaceae*. Es sind über 40 verschiedene Enterokokken-Spezies bekannt, wovon die meisten keine humanmedizinische Bedeutung besitzen. Medizinisch haben letztlich nur Isolate der Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* größere Bedeutung erlangt, selten treten auch Isolate anderer Spezies als Infektionserreger auf.

Innerhalb der Spezies *E. faecium* und *E. faecalis* existieren klonale Linien (klonale Komplexe, engl. clonal complex CC). Einige Linien besiedeln meist nur Mensch und Tier (community-acquired (CA)/kommensale Enterokokken) und verursachen selten Infektionen. In den letzten drei Jahrzehnten konnten einige spezielle *E. faecium*-Klone durch evolutionäre Prozesse multiple Antibiotikaresistenzen (insbes. Vancomycin) erwerben und dadurch in der Krankenhausumgebung überleben und sich optimal daran anpassen. Diese **Hospital-assoziierten (HA) *E. faecium*** stammen hauptsächlich vom klonalen Komplex 17 (CC17) ab. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Kerngenoms deutlich von den klassischen Besiedelungsisolaten von Mensch und Tier und besitzen **zahlreiche antimikrobielle Resistenz- und Virulenzgene**. Dadurch weisen HA *E. faecium*-Isolate meistens eine **Resistenz gegen Vancomycin (VRE)** und andere multiple Antibiotikaresistenzen auf, die Vancomycin-Resistenz wird hauptsächlich durch den Erwerb von vanA- oder vanB-Genen vermittelt. VRE sind somit fast ausschließlich HA-Enterokokken des CC17. Durch die entwickelten Virulenzfaktoren verfügen HA-*E. faecium*-Isolate zudem über eine verbesserte Fähigkeit zur Kolonisierung des Darms und zur Invasion in das Peritoneum. Patient:innen werden dadurch **leichter mit VRE besiedelt** und erleiden **häufiger Infektionen** mit VRE. Nosokomiale Infektionen mit VRE gehen daher auf HA-*E. faecium*-Isolate zurück. Die durch die Virulenzfaktoren vermittelte Fähigkeit zur **verstärkten Biofilmbildung** erschwert die Eradikation des VRE und erleichtert somit die **Verbreitung im Krankenhaus** und die Entstehung von **Ausbrüchen**. Diese Virulenz- und Resistenzgene sind häufig auf Pathogenitätsinseln und mobilen

genetischen Elementen lokalisiert und können so einfach und rasch zwischen Isolaten übertragen werden.

3. Persistenz^{2,9}

Enterokokken zeichnen sich durch eine **erhebliche Widerstandsfähigkeit** gegenüber **Umwelteinflüssen** und **zellulären Belastungen** wie z.B. Antibiotika aus, die andere Bakterien nicht tolerieren. Sie können dadurch bis zu mehrere Monate auf unbelebten Flächen überleben und im Magen-Darm-Trakt persistieren. Diese Persistenz im Darm ermöglicht eine weitere Anpassung durch Mutationen und Aufnahme mobiler genetischer Elemente mit weiteren Resistenz- und Virulenzgenen, was besonders für eine Zunahme an VRE sorgt.

4. Übertragung²

Die Übertragung von Enterokokken erfolgt in erster Linie **direkt** oder **indirekt** über die **Hände** bzw. über die **behandschuhte Hand** des medizinischen Personals, Transmissionen können aber auch direkt durch die/den Patient:in oder über **kontaminierte Oberflächen** und **Medizinprodukte** erfolgen.

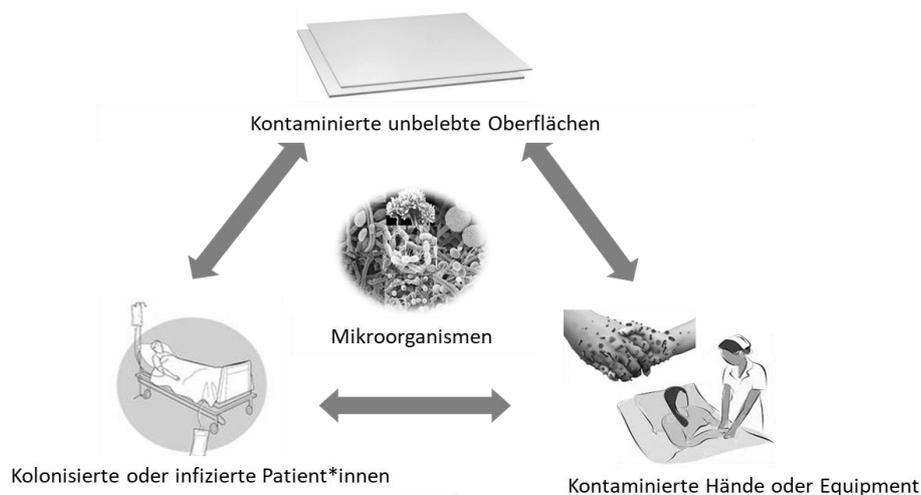


Abb. 1: VRE-Übertragungskreislauf in Gesundheitseinrichtungen⁹

Im Vergleich zu anderen multiresistenten Erregern wurde gezeigt, dass **VRE häufiger nosokomial erworben** werden kann, deshalb ist eine Unterbringung in einem Einzelzimmer eine wichtige Maßnahme zur Verminderung von Übertragungen.

Enterokokken können **häufig** in der **patientennahen Umgebung** oder auf **Medizinprodukten** nachgewiesen werden. So wurden wiederholt Reservoirs in der Umgebung als Quelle für nosokomiale Ausbrüche nachgewiesen. Eine gründliche Reinigung und Desinfektion der patientennahen Umgebung von VRE-Patient:innen ist notwendig. Enterokokken werden aber nicht nur in der patientennahen

Umgebung nachgewiesen, in vielen Fällen zeigt sich auch eine hohe Umgebungskontamination ohne direkten Bezug zu Infektionsfällen, z.B. Touchscreens und Tastaturen von Computern, Mobiltelefonen und Smartphones. Die **Hauptübertragungsquelle** des VRE sind die **Hände des medizinischen Personals**.

5. Kolonisation^{2, 8}

Die **Dosis** zur Entstehung einer **intestinalen Kolonisation** mit VRE ist unbekannt, vermutlich aber **gering**, weil eine Restkontamination der Patientenumgebung mit VRE nach Schlussdesinfektion des Patientenzimmers für nachfolgend aufgenommene Patient:innen das Kolonisationsrisiko erhöht. Risikofaktoren für eine Kolonisation sind schwere Komorbidität, insbesondere Immunsuppression und hämatologische Krankheiten, vorausgegangene Antibiotikatherapie und (längere) Hospitalisierung. VRE können den Gastrointestinaltrakt langanhaltend besiedeln, Wochen bis zu mehr als drei Jahre sind beschrieben. Besonders **problematisch** ist, dass durch die vorwiegend **asymptomatische Besiedelung** VRE unbemerkt auf **andere Patient:innen übertragen** werden können.

6. Nosokomiale Infektionen^{2, 8}

VRE verursachen insbesondere bei immungeschwächten Patient:innen (z.B. hämato-onkologische Patient:innen, Hämodialysepatient:innen) bei Patient:innen auf Intensivstationen und bei Neugeborenen nosokomiale Infektionen, wie z.B. **intraabdominelle Infektionen, Harnwegsinfektionen, Bakteriämien und Endokarditis**. Die Sterblichkeit bei einer VRE-Sepsis beträgt 20-50%.

7. VRE-Screening⁸

Als VRE-Screening bezeichnet man die aktive und gezielte Suche nach VRE-besiedelten Personen unabhängig von klinischen Symptomen. Ziel des Screenings ist es, das Auftreten und die Verbreitung von VRE und folglich Besiedelungen und Infektionen mit VRE zu verringern. Personen mit einem Risiko für eine VRE-Besiedelung sollten auf VRE gescreent werden (siehe dazu Kapitel 8 unten).

Zum Screening auf VRE sollte ein **Rektalabstrich** (sichtbares Fäkalmaterial erforderlich) oder eine **Stuhlprobe** eingesandt werden. Bei vorhandenen Wunden oder Drainage-Einstichstellen sowie bei einem liegenden Blasendauerkatheter sollten zusätzlich ein **Wundabstrich** bzw. eine **Urinprobe** abgenommen werden.

8. Identifizierung einer/eines Patient:in mit Risiko für eine VRE-Besiedelung⁸

Das Risiko für eine Besiedelung mit VRE ist von verschiedenen Faktoren abhängig (z.B. Grunderkrankung, Behandlung in Risikoabteilungen, lokale Epidemiologie usw.).

Folgende Patient:innen weisen ein Risiko für eine asymptomatische Besiedelung mit VRE auf und sollten deshalb auf VRE gescreent werden:

- Patient:innen, die bereits früher als VRE-Träger:innen identifiziert wurden (außer das anhaltende Vorliegen von VRE wurde bereits durch mind. 3 negative Kontrollabstriche ausgeschlossen, siehe dazu Kapitel 9 unten)
- Patient:innen, die aus einer ausländischer Gesundheitseinrichtung verlegt werden
- Patient:innen, die aus einer inländischen Gesundheitseinrichtung mit bekannten VRE-Ausbruch verlegt werden
- Patient:innen im epidemiologischen Zusammenhang mit VRE-Patient:innen (z.B. Bettnachbarn)
- Patient:innen von Hochrisikoabteilungen (z.B. ICU, Nephrologie, Hämatologie, Organtransplantation)
- Patient:innen mit folgenden Risikofaktoren: Hämodialyse, kürzlicher Aufenthalt in Gesundheitseinrichtungen jeglicher Art, langer Hospitalaufenthalt, schwere und/oder chronische Erkrankung, liegender Blasendauerkatheter, längere Antibiotikatherapie oder Behandlung mit Breitspektrumantibiotika, speziell Vancomycin, Cephalosporine und gegen Anaerobier wirksame Antibiotika (z.B. Metronidazol)

9. Hygienemaßnahmen im Krankenhaus^{2,8}

Die Einhaltung der **Basishygiene (insbesondere die Händehygiene)** ist die **wichtigste Präventionsmaßnahme!** Sie ist auch bei unerkannten kolonisierten Patient:innen und bei unerkannten Umweltreservoirien wirksam. Die Anwendung der Isolation zusätzlich zur Basishygiene verfolgt das Ziel, Übertragungsebenen von VRE zu reduzieren.

Patient:innen mit **positivem klinischen VRE-Isolat** oder **positiver VRE-Screeningprobe** sollten deshalb isoliert werden.

Räumliche Unterbringung:	Vorzugsweise Einzelzimmer mit eigener Nasszelle
Kohortierung:	Nur Patient:innen mit molekularbiologisch bestätigten identen VRE-Isolaten
Persönliche Schutzausrüstung (PSA):	<ul style="list-style-type: none"> • Langärmeliger Schutzkittel bei jedem direkten Patientenkontakt • Einmalhandschuhe nur bei zu erwartendem Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder nicht-intakter Haut

	Ablegen der PSA und anschließende hygienische Händedesinfektion vor Verlassen des Zimmers
Händehygiene:	Adäquate hygienische Händedesinfektion: Einhalten der 5 Momente der Händehygiene der WHO!
Flächendesinfektion:	<ul style="list-style-type: none"> • 2mal täglich Reinigung und Desinfektion aller Zimmeroberflächen und Gegenstände • Gründliche Reinigung und Schlussdesinfektion des Zimmers • Verwendung von geprüft wirksamen Flächendesinfektionsmitteln (z.B. mit ausreichend hoch konz. Alkohol oder Wasserstoffperoxid)
Medizinprodukte	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung patientenbezogener Medizinprodukte • Mehrwegmaterial: korrekt aufbereiten
Patient:in	<p>Mobile Patient:innen dürfen das Zimmer für persönliche Aktivitäten unter folgenden Bedingungen verlassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:in ist kooperativ, wurde aufgeklärt und in die korrekt durchgeführte Händehygiene instruiert • Wunden sind abgedeckt • Ausscheidungen sind kontrolliert • Tägliche Körperwäsche wurde durchgeführt • Tragen sauberer Kleidung/Nachtwäsche
Aufhebung der Isolation	<p>Erst bei Ausschluss einer anhaltenden Besiedelung mit VRE kann die Isolation aufgehoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VRE-Kontrollabstriche/-proben zum Ausschluss einer anhaltenden VRE-Kolonisierung sollten frühestens 3 Monate (bzw. 6 Monate bei vorliegenden Risikofaktoren wie z.B. fortgesetzte Antibiotikagabe, BDK) nach dem letzten mikrobiologischen Nachweis erfolgen • VRE-Kontrollabstriche/-proben: Rektalabstrich oder Stuhlprobe, jede ehemals VRE-positive Körperregion, ggf. Urinprobe und Abstrich von Wunden/Drainage-Einstichstellen

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Es sollten 3 VRE-negative Kontrollabstriche/-proben von 3 verschiedenen Tagen vorliegen |
|--|---|

10. Identifizierung und Management von Kontaktpatient:innen^{2,8}

Kontaktpatient:innen sind stationäre Patient:innen, die mindestens 24 Stunden im selben Zimmer wie ein neu identifizierter VRE-Fall lagen.

Maßnahmen bei VRE-Kontaktpatient:innen:

- Durchführung eines VRE-Screenings an den Tagen 0, 2 und 7 (14) nach der letzten Exposition
- Vorsorgliche Isolation (insbesondere bei Hochrisikoabteilungen und –patient:innen)

11. Dekolonisierung⁸

Eine nachweislich wirksames VRE-Dekolonisierungsregime liegt derzeit **nicht** vor.

12. Abkürzungen

BDK	Blasendauerkatheter
CC	klonaler Komplex (engl. clonal complex)
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	Europäischer Wirtschaftsraum (engl. European Economic Area)
EU	Europäische Union (engl. European Union)
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
RKI	Robert-Koch-Institut
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

13. Literatur

- 1 Ayobami et al., The ongoing challenge of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Europe: an epidemiological analysis of bloodstream infections, 2020
- 2 Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen, Empfehlung der KRINKO beim RKI, 2018
- 3 WHO priority pathogens list für R&D of new antibiotics, WHO, 2017
- 4 Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 (2021 data), EARS-Net/ECDC, 2023
- 5 Resistenzbericht Österreich AURES 2020, Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGKP), 2021
- 6 Resistenzbericht 2022, Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Juni 2023

- 7 Peng et al. Antimicrobial-Resistant Evolution and Global Spread of *Enterococcus faecium* Clonal Complex (CC) 17: Progressive Change from Gut Colonization to Hospital-Adapted Pathogen, 2021
- 8 Prävention und Kontrolle von multiresistenten Erregern (MRE) im Nicht-Ausbruch-Setting, Swisnoso, 2021
- 9 Stellfox et al., Last Bacteria Standing: VREfm Persistence in the Hospitalized Gut, 2022
- 10 Christina Brühwasser, The role of hospital surfaces in the transmission of nosocomial pathogen, PhD Thesis, 2017