

Multiresistente Enterokokken

Maja Weisser, Andreas F. Widmer

Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Der Hauptteil der klinisch relevanten Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) besteht aus *E. faecium*, seltener auch *E. faecalis*, die Vancomycin-Resistenz kann aber auch bei anderen Spezies auftreten.
- Mehrere Gene (VanA, VanB, VanC, VanD und VanE) können die Vancomycin-Resistenz vermitteln.
- Das Wissen um die Art der Resistenz ist von entscheidender Bedeutung für die «infection control».
- Zu den präventiven Massnahmen einer VRE-Infektion gehören konsequente Händehygiene für alle Patienten, routinemässige Desinfektion des Patientenbereichs, Screening von Hochrisikopatienten für VRE, Kontakt-Isolation von VRE-positiven Patienten und Screeningtests zur Identifikation von VRE im Labor.
- Die Behandlung von invasiven Infektionen mit Enterokokken ist schwierig wegen der niedrigen Affinität von Betalaktam-Antibiotika zu den Penicillin-Bindeproteinen von Enterokokken.

Einleitung

Enterokokken sind intestinale Kommensalen von Menschen und Tieren. Früher als Gruppe-D-Streptokokken bezeichnet, bilden sie heute eine eigene Gattung. Weniger als 1% des humanen Mikrobioms beim gesunden Erwachsenen besteht aus Enterokokken [1]. Diese befinden sich hauptsächlich im Dünndarm. Für den Menschen relevant sind neben vielen apathogenen Spezies die beiden Arten *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* [2, 3], die klinisch relevante Infektionen (Endokarditis, Harnwegsinfekte, Katheterinfekt, intraabdominelle Abszesse etc.) auslösen können.


Unter antibiotischem Selektionsdruck kann es beim kranken Menschen zur intestinalen Vermehrung von resistenten Enterokokken kommen mit Besiedelung von Haut, Schleimhaut und Katheteraustrittsstellen, was mit einem erhöhten Risiko für invasive Infektionen und nosokomiale Übertragungen vergesellschaftet ist [4, 5]. *E. faecalis* und *E. faecium* verhalten sich dabei recht unterschiedlich. *E. faecalis* ist molekulargenetisch näher bei anderen Streptokokken, verursacht vor allem Harnwegsinfektionen, Abdominalabszesse und Endokarditiden, während *E. faecium* ein nosokomialer Problemkeim ist, der zu Katheterinfektionen sowie komplizierten Abdominal- und Fremdkörperinfektionen führt.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Die Behandlung von invasiven Infektionen mit Enterokokken ist schwierig wegen der niedrigen Affinität von Betalaktam-Antibiotika zu den Penicillin-Bindeproteinen von Enterokokken. Im Falle einer Ampicillin-Resistenz muss auf Vancomycin oder Daptomycin ausgewichen werden, bei schweren Infektionen in Kombination mit einem Aminoglycosid. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) können meist nur noch mit Daptomycin oder Linezolid behandelt werden, wobei hierzu nur spärliche klinische Daten vorliegen.

Epidemiologie

Bereits 1980 wurde in amerikanischen Spitälern ein Wechsel von Ampicillin-sensiblen *E. faecalis* zu Ampicillin-resistenten *E. faecium* (AREfm) beobachtet [6]. Zehn Jahre später kam es zum Auftreten der ersten VRE, die heute 25% der nosokomialen Enterokokken-Septikämien in den USA auslösen.

Der Hauptteil der klinisch relevanten VRE besteht aus *E. faecium*, seltener auch *E. faecalis* [7], die Vancomycin-Resistenz kann aber auch bei anderen Spezies auftreten (z.B. *E. raffinosus*, *E. avium*, *E. durans*). Mehrere Gene (VanA, VanB, VanC, VanD, und VanE) können die Vancomycin-Resistenz vermitteln (Tab. 1 ) . Während es sich bei VanC und VanE um intrinsische (chromosomale) Low-level-Resistenzen handelt, die in erster Linie bei *E. casseliflavus* und *E. gallinarum* vorkommen, werden VanA und VanB durch kleine, mobile genetische Elemente übertragen, sogenannte Transposonen [8]. Phänotypen VanA und VanB sind in den USA, Phänotyp VanC in Europa gehäuft. Bei nosokomialen Outbreaks wurde überwiegend Genotyp VanA beobachtet.

Die Entstehung und Ausbreitung von VRE VanC in Europa ist auf die Verwendung von Avoparcin als Wachstumsförderer in der Tierhaltung zurückzuführen. Avoparcin ist ein Glycopeptid aus *Streptomyces candidus*, eng verwandt mit Vancomycin. Es wurde im Jahr 1997 verboten. In der Folge verringerte sich VanC-VRE in europäischen Krankenhäusern [9]. Invasive Infektionen mit VanC-VRE werden kaum beobachtet [10].


Das Vorkommen von VRE bei invasiven Infektionen ist in Europa regional sehr unterschiedlich. Der Jahresbericht des European Centre for Disease Control (ECDC) zur Antibiotika-Resistenz 2010 (EARS-Net) zeigt, dass der Anteil an Vancomycin-resistenten *E. faecium* in Irland (25–50%) am höchsten ist und am tiefsten in Schweden, Finnland, den Niederlanden, Rumänien und Bulgarien (<1%) (www.ecdc.europa.eu; Abb. 1 ) [11].

Tabelle 1

Klassifikation der klinisch wichtigsten Enterokokken.

Phänotyp	VanA	VanB	Intrinsische Resistenz low level, Typ VanC1/C2/C3
Spezies	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>
Minimale Hemm- Konzentration, mg/l			
Vancomycin	64–100	4–1000	2–32
Teicoplanin	16–512	0,5–1	0,5–1
Konjugation	Positiv	Positiv	Negativ
Mobile genetic element	Tn1546	Tn1547 or Tn1549	...
Expression der Resistenz	Induzierbar	Induzierbar	Konstitutiv
Lokalisation	Plasmid	Plasmid	Chromosom
Target	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
Epidemiepotenzial	+++	++	Nein
Akquisition	Nosokomial	Nosokomial	Community, vor allem Nahrungsmittelkette

Das gehäufte Auftreten von AREfm im Spital ist epidemiologisch relevant, da diese Isolate einen gemeinsamen genetischen Hintergrund aufweisen, den klonalen Komplex 17 (CC17) [13]. Die zugehörigen Isolate zeichnen sich durch eine höhere Virulenz und verstärkte Biofilmbildung aus. Nebst Ampicillin sind die Keime oftmals auch resistent gegen andere Antibiotika (Garamycin highlevel, Doxycyclin, Chinolone). Die Befürchtung ist, dass bei Integration des VanA-Gens die Epidemiologie relativ rasch umkippen könnte. AREfm sind in europäischen Spitälern seit dem Jahr 2000 beschrieben [14]. Am Universitätsspital Basel beobachten wir seit 2004 eine stetige Zunahme invasiver Infektionen mit Ampicillin-resistenten *E. faecium*. Auch hier konnte ein nosokomialer Klon mittels Multilocus Sequence Typing (MLST) identifiziert werden. Wir konnten zudem zeigen, dass hämatologische und intensivmedizinische Hochrisikopatienten in den ersten zwei Wochen nach Spitaleintritt mit Spital-assoziierten AREfm kolonisiert werden, die sie nach Spitalaustritt mit wenigen Ausnahmen wieder verlieren [15].

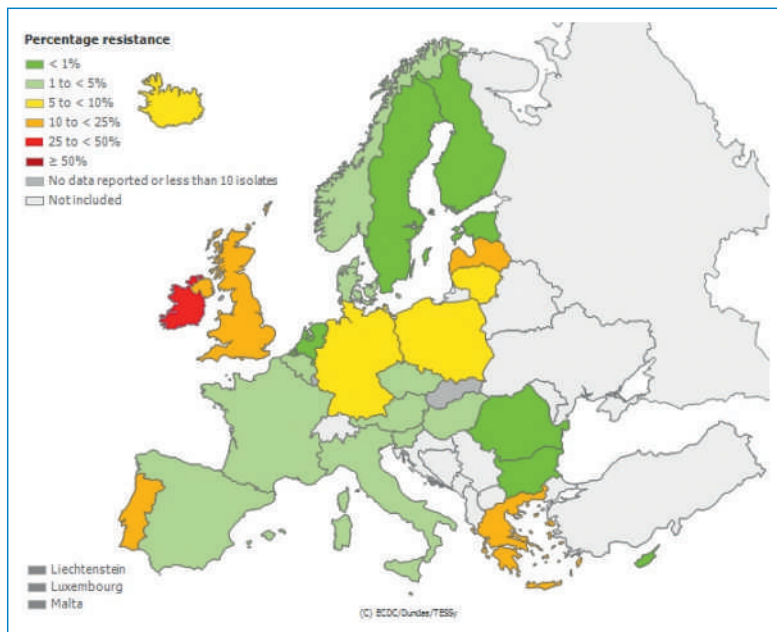
Infekpräventive Massnahmen bei VRE («infection control»)

Das Wissen um die Art der Resistenz ist von entscheidender Bedeutung für die «infection control». Während die plasmidisch übertragbaren VanA- und VanB-Gene eine Epidemie auslösen können, sind die chromosomalen VanC- und VanE-Gene kaum übertragbar. In einer Studie am Universitätsspital Basel konnten wir zeigen, dass das Transmissionsrisiko von VRE vom Phänotyp VanC eine Kontakt-Isolation nicht rechtfertigt [10].

Beim Screening nach VRE im Labor kann die Unterscheidung von VanA/B und VanC durch die phänotypische Resistenz erfolgen, da im Antibiogramm bei VanA-VRE Vancomycin und Teicoplanin resistent sind, während VanB häufig Teicoplanin-in-vitro-sensibel ist. Neue Screening-Platten wie chromID™-VRE erfassen nur VanA- und VanB-Enterokokken und hemmen das Wachstum von VanC-Enterokokken, so dass sich eine weitere genetische Identifikation erübrigt.

Das Risiko, nosokomiale VRE zu erwerben, hängt von mehreren Faktoren ab:

1. Vorgängiger Antibiotikagebrauch: Insbesondere Cephalosporine und Glycopeptide sind – bei gegebenem epidemiologischem Hintergrund – ein Risikofaktor für die Kolonisation/Infektion mit VRE [16,17].
2. Hospitalisationsdauer >72 Stunden.
3. Chronische Grunderkrankung (v.a. Dialyse-Patienten, Tumorleiden, Transplantation, Hospitalisation auf der Intensivstation, Fremdkörper) [18].
4. Kolonisationsdruck: Die tägliche Punktprävalenz von VRE-kolonisierten Patienten im Umfeld des Patienten beeinflusst das Risiko der Akquisition von VRE wesentlich [19]. Wenn die Prävalenz 50% übersteigt, ist dies der dominierende Faktor.
5. Exposition: Die unmittelbare Umgebung des Patienten ist in über 50% mit «seinen» Enterokokken kontaminiert. Im Gegensatz zu gram-negativen Bakterien kontaminiert VRE fast immer Flächen, Fussböden,

**Abbildung 1**

Anteil Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*-Isolate in den teilnehmenden Ländern 2010 (ECDC).

Als Nicht-EU-Mitglied ist die Schweiz in dieser Statistik nicht vertreten. Hierzulande steht aber ebenfalls online das Nationale Surveillance-Programm für Antibiotikaresistenz (www.anresis.ch) zur Verfügung. Dieses zeigt, dass in der Schweiz im Jahr 2010 nahezu 100% der *E. faecalis*-Isolate von hospitalisierten Patienten sensibel für Ampicillin und Vancomycin waren, während *E. faecium* Resistenzraten >80% für Ampicillin und ca. 5% für Vancomycin aufwies, in Abhängigkeit der Geographie (Tab. 2a und b ↻). Anfang 2011 kam es erstmals zu einem Outbreak mit 31 dokumentierten VRE, ausgehend von einem Regionalspital in der Westschweiz. Dabei handelte es sich um vier klinische Isolate und 27 Abstrich-Isolate [12].

Tabelle 2a

Resistenztestung invasiver Enterokokken-Isolate.

	<i>E. faecalis</i> 6552 Isolate		<i>E. faecium</i> 2086 Isolate	
	Empfindlich %	N	Empfindlich %	N
Aminopenicillin	98,5	3586	16,8	1122
Gentamicin HLAR*	74,2	1062	67,2	402
Tetracycline	25,5	2184	76,2	407
Vancomycin	99,8	2126	95,7	740

Quelle: www.anresis.ch; 14.4.2011; Enterokokken-Spital-Isolate 2010.

Tabelle 2b*Enterococcus faecium*, 2086 Spital-Isolate 2010, geographische Unterschiede.

	Ostschweiz		Westschweiz		Mittelschweiz	
	Empfindlich %	N	Empfindlich %	N	Empfindlich %	N
Aminopenicillin	20,5	478	17,2	296	11,2	348
Gentamicin HLAR*	88,6	35	81,9	166	51,2	201
Tetracycline	66,7	174	86,0	171	75,8	62
Vancomycin	91,1	258	98,3	310	98,3	172

*High-level-Aminoglykosid-Resistenz.

Bettgestelle, Bettgitter und Leintücher im Zimmer von VRE-kolonisierten Patienten [20]. Diese, aber auch medizinische Geräte und Computertastaturen, können zur Übertragung von VRE führen [21].

Die «infection control» zur Reduktion der Transmission von VRE in einem Spital beinhaltet folgende Faktoren:

1. Konsequenter durchgeführte Händehygiene für alle Patienten.
2. Umwelt-Kontrolle durch routinemässige Desinfektion des Patientenbereichs.
3. Screening von Hochrisikopatienten für VRE.
4. Kontakt-Isolation von VRE-positiven Patienten.
5. Vorliegen eines Screeningtests mit rascher Turn-around-time zur Identifikation von VRE im Labor.
6. Eine Dekolonisation ist nicht empfohlen, da keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Im Jahr 1995 publizierten die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Richtlinien, um die Übertragung von VRE zu verhindern. Diese Richtlinien wurden 2007 aktualisiert [22]. Sie umfassen das Screening von Hochrisikopatienten (z.B. Patienten einer Hämatologie-Onkologie-Abteilung oder in der Intensivstation) und die Kontakt-Isolierung von Trägern. Vergleichbare Richtlinien wurden auch für die Schweiz durch Swiss-Noso publiziert [23].

Epidemien mit VRE bleiben aktuell, wie auch diejenigen, von denen im Frühling und Herbst 2011 berichtet wurde [12]. Sie können aber durch adäquate «infection control» eingedämmt werden. AREfm breiten sich ebenfalls aus. Der Transmissionsmechanismus ist aber noch nicht vollständig geklärt, und die Ausbreitung ist schwieriger zu bekämpfen. Therapeutisch stellen AREfm wie auch VRE eine weitere Herausforderung dar, da selbst neue Substanzen wie zum Beispiel Daptomycin infolge rascher Resistenzentwicklung ihre Aktivität einbüßen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Andreas Widmer
Deputy Head Division of Infectious Diseases & Hospital
Epidemiology
Head, Hospital Epidemiology
University Hospital
CH-4031 Basel
[widmera\[at\]uhbs.ch](mailto:widmera[at]uhbs.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.