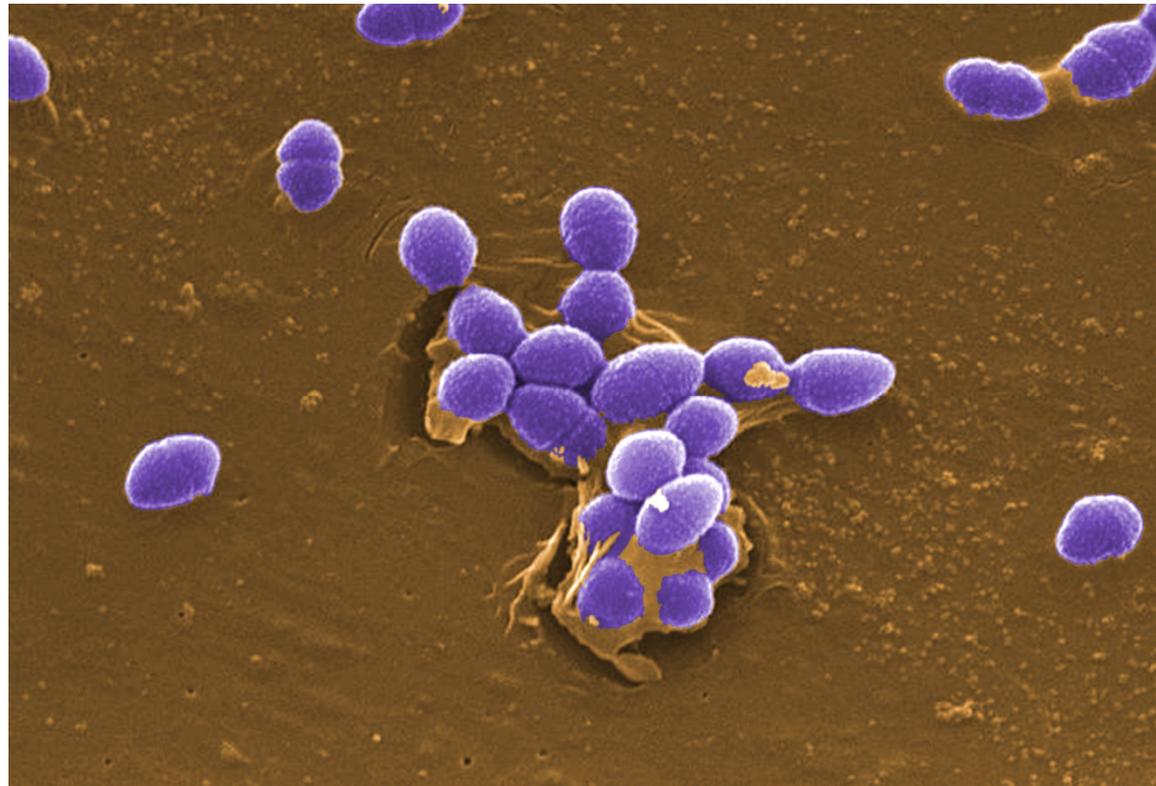




VRE in Blutkulturen – was steckt dahinter ?



Dr. Carsten Poetter
Institut für Hygiene, Kliniken der Stadt Köln gGmbH und
Département d'Anesthésie, Hôtel-Dieu du Creusot





VRE-Nachweise in Blutkulturen im Jahr 2011

- **Darstellung** aller Patienten mit einer VRE-positiven Blutkultur
- **Abfrage mikrobiologische Datenbank** vom 1.1.2011 bis zum 31.12.2011
 - 9 Patienten gefunden
- **Abfrage Patienteninformationssystem** zur Klinik
 - Daten für 8 Patienten ausgewertet
- **Demographie:**
 - 3 (4) Frauen, 5 Männer
 - Mittleres Alter 59 Jahre (34 bis 77 Jahre)
 - VRE-positiv in der Anamnese (vor positiver BK): nur 2 von 9 Patienten
- **Anteil VRE-positiver BK** an allen VRE-Nachweisen (196): **4,1 %**
- **Zeitraum** von Aufnahme zu VRE-positiver BK: **25,5 Tage** (Median; 9 bis 42 Tage)

Untersuchte VRE-Fälle (Nachweis in der Blutkultur)



| Patient | Hauptdiagnose | Nebendiagnosen | Sepsis | VRE Erstnachweis |
|-------------|--|--|-----------------------------|--|
| 65 Jahre, m | Gallengangskarzinom, Blutungsanämie , Transplantatfunktionsverschlechterung | NTX 2005, Hypertonie, KHK (Stent 2007), multiple Episoden antibiotischer Therapie (Ciprofloxacin, Clindamycin, Pip/Tazo, Imipenem.....) | Sekundär Peritonitis | <i>VR-E. faecium</i> 6 Wochen zuvor im Urin |
| 54 Jahre, m | Akutes Leberversagen | Dekompensierte, ethyltoxische Leberzirrhose, Femur - #, Urosepsis | Sekundär (hämatogen, Darm?) | Kein Vorbefund |
| 77 Jahre, w | Sarkoidose, akute Zustandsverschlechterung | KHK, Stent, Kortisontherapie | Sekundär (hämatogen?) | <i>VR-E. faecium</i> 4 Monate zuvor im Urin |

Alles Immungeschwächte Patienten, häufig Darmbesiedlung als Eintrittsstelle möglich

| | | | | |
|-------------|---|---|------------------------------|--|
| | Laparotomie | | | |
| 34 Jahre, w | Akutes Leberversagen | Ethyltoxische Hepatopathie, Aszites, Anämie | Sekundär (hämatogen?) | Kein Vorbefund |
| 35 Jahre, w | Akute respiratorische Insuffizienz, Pneumonie | Asthma, infektexazerbierte COPD, Psychose, langjährige Kortisontherapie | Primär? | Kein Vorbefund, S. aureus in der BK |
| 61 Jahre, m | Toxische Epidermolyse , Haut- und Muskelnekrosen | KHK, Bypass-OP, Hypertonie, | Sekundär (über Wundflächen?) | Aufnahme am 15. 6. 2011, Voraufenthalt andere Uni und anderes KH |

Woher kommen VRE und warum sind sie so aggressiv geworden ?



- VRE sind überwiegend *Enterococcus faecium* – Stämme (2)
 - Seit 1990 weltweit zunehmendes Auftreten (2, 23)
- *Enterococcus faecium* **hospital clade** hat den Evolutionsschritt zum nosokomialen Erreger vollzogen (neue Unterart) (1)
 - Erwerb von Virulenzgenen, höhere Genomplastizität, Inaktivierung von Antivirulenzgenen
 - Aber: Trennung der beiden Stämme (CA/HA) vor mindestens 300.000 Jahren ! (9)
- Beigetragen haben zu diesem Schritt:
 - Isolation einer an die Krankenhausumwelt angepassten *E. faecium* – Population und Erwerb von Pathogenitätsfaktoren über horizontalen Gentransfer (2)
 - VanA - Gen-Transfer von *Enterococcus durans* (Schwein) zu *E. faecium* (Mensch) (5)
 - => Vancomycinresistenz
 - In vitro nachgewiesener Gentransfer von *E. faecium* (Hund) zu *E. faecium* (Mensch)(12)
- Genlinie CC 17 (clonal cluster 17) bei *E. faecium* epidemisch in Krankenhäusern (7)
 - Sowohl in der Tier- wie auch in der Humanmedizin (6)
 - CC 17-Isolate besitzen hospitalspezifische (mobile) Gene (Resistenzen, veränderte Membranproteine, **Pathogenitätsinseln, esp-Gen, hyl-Gen**)

Einfluss einer Antibiotikatherapie auf die intestinale Mikroflora



5 Patienten vor und nach allogener Knochenmarkstransplantation:
 16s rDNA – Pyro-Sequenzierung zur Genusidentifizierung (3)

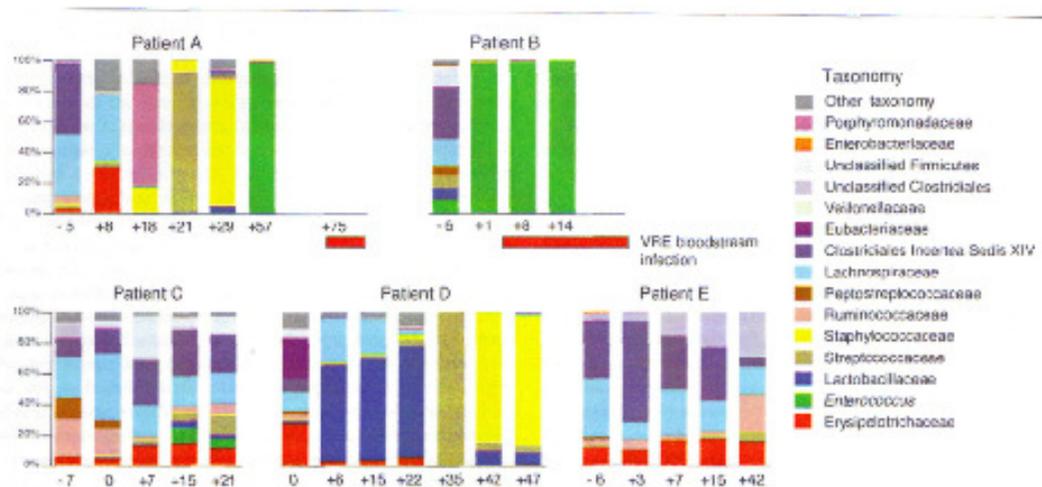


Figure 8
 VRE dominates the intestinal microbiota in humans prior to invading the bloodstream. Phylogenetic classification of 16S rDNA frequencies in stool samples collected from allo-HSCT patients. Samples were collected upon hospital admission and periodically during the transplant course; 5 patients were studied. Each bar represents the microbiota of 1 stool sample. The timing of sample collection relative to the day of transplant (day 0) is indicated below each bar. The most predominant bacterial populations identified are color coded as indicated. The timing of VRE bloodstream infection relative to analyses of the microbiota for patients A and B is indicated by red horizontal bars.

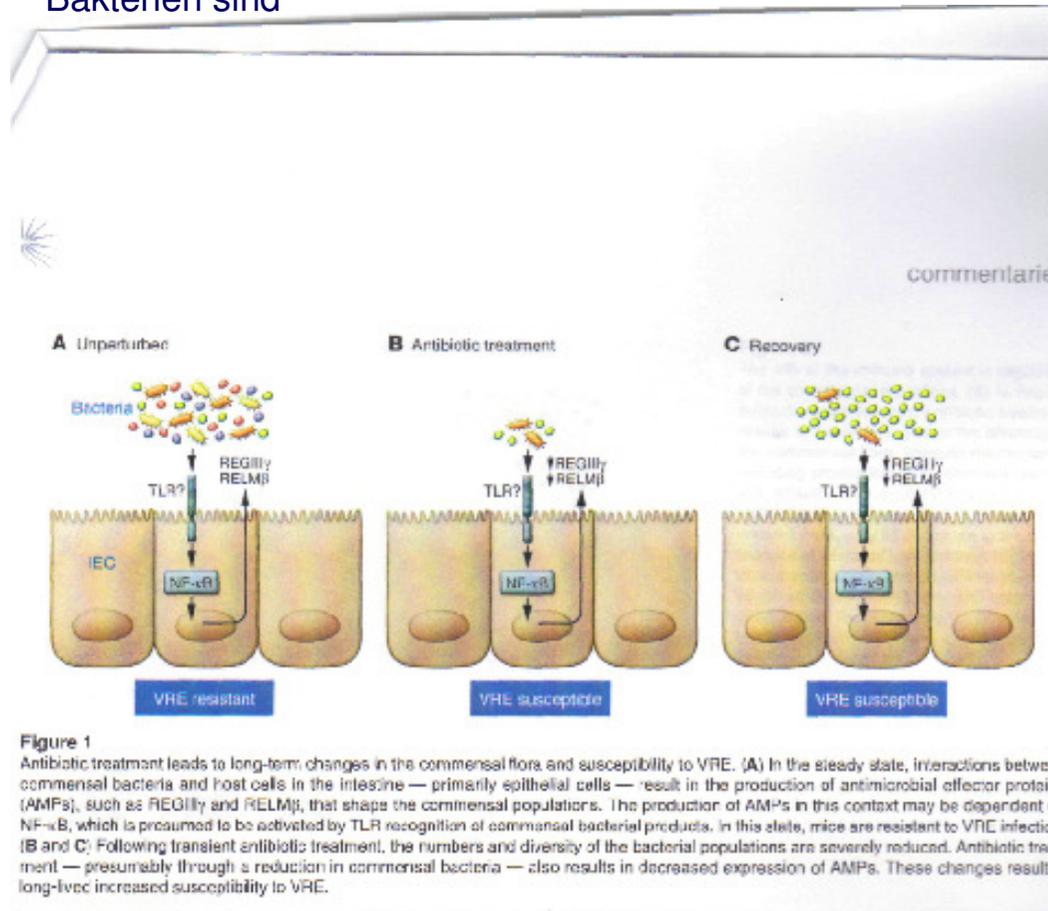
Veränderung der intestinalen Mikroflora und Dominanz (P. A und B) der *Enterococcaceae* (Patient B therapiert mit Vanco und Cipro)

Hypothese zur *Enterococcaceae*-Dominanz nach Antibiotikatherapie



Interaktion der Mikroflora mit dem Darmepithel führt zur Regulation der Mikroflora durch den Wirt (durch AMP antimicrobial effector proteins):

Sekretion von antimikrobiellen Peptinen (REGIII ζ und RELM β), die toxisch für gram-+ Bakterien sind



Verlust der AMP-Produktion durch reduzierte Stimulation und Interaktion der normalen Mikroflora

⇒ Reduktion der REGIII ζ und RELM β Peptide

⇒ Ungehindertes Wachstum der *Enterococcaceae*

⇒ Anhalten dieses Effektes über Wochen

⇒ (Vgl.: 3, 4, 23)



1. *Enterococcus* sp. werden zu dominanten Arten der Darmflora nach einer Therapie mit Antibiotika (23)
 - Mobile genetische Elemente (Mobilome) ermöglichen einen umfangreichen Erwerb von Genen (22)
2. Nosokomiale Infektionen durch VRE nehmen zu (15, 17, 18, 23):
 - Auftreten epidemischer Klone mit Resistenzgenen (z.B. *vanB*)(14, 17, 23)
 - Genausstattung zur Ausprägung von Pili wird bei Stämmen gefunden, die Biofilme auf Harnwegskathetern bilden => Harnwegsinfektion (13)
3. Kontrollstrategien sind:
 1. Reduktion des Selektionsdrucks
 - Umsichtiger Einsatz von Antibiotika, Antibiotic Stewardship-Programme (24)
 2. Verhinderung der Übertragung virulenter VRE-Stämme
 - Screening (10, 18, 21)
 - Standardhygienemaßnahmen (16, 24)
 3. Regeneration der Darmflora ?
 - „Pro-biotische“ Arzneimittel (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* sp.) ??

VRE – welche Strategien für die Kontrolle ?



1. Screening ?

- Screening bei Aufnahme:
 - **Vorteil:** VRE-positive Patienten können im Fall einer Infektion schnell VRE-wirksam therapiert werden (21)
 - **Nachteil:** VRE-positive Patienten werden VRE-wirksam therapiert, auch wenn ein anderer Erreger ursächlich ist
 - => weitere Erhöhung des Selektionsdrucks
 - Für alle Patientenkollektive geeignet ??
 - Epidemiologie und Patientenkollektiv ?
- Gibt es ein leistungsfähiges mikrobiologisches Labor ?
 - *Insertion element IS 16* als Ziel einer selektiven PCR-Screening-Methode (Unterscheidung kommensaler von virulenten *E. faecium*)(8)

- Screening bei hohem Selektionsdruck, hoher Prävalenz und immunsupprimierten Patienten
 - => Universitätsklinikum, spezialisierte Abteilungen, Intensivmedizin (10)
 - => Möglichkeit der Information (Patient / Hausarzt) über das Risiko einer VRE-Infektion nach Entlassung (17)
- Kein Screening bei niedriger Prävalenz und „normalen“ Patienten
 - => KH der Grundversorgung

VRE – welche Strategien für die Kontrolle ?



- Hygiene ?
 - Sinnvolle Hygienemaßnahmen ?
 - Dekontamination der Patientenumgebung ?
 - => Schulung des Personals reduziert die Prävalenz von VRE in der Patientenumgebung (11)
 - => Desinfektion der Patientenumgebung reduziert die VRE-Übertragung (19)
 - Isolation nur bei virulenten VRE-Stämmen ?
 - *Enterococcus sp.* mit vanC – Resistenzgen (chromosomal) nicht isolieren (20)
 - Kann die Mikrobiologie die Diagnostik liefern ??
- Isolation situationsangepasst, keine systematische Isolation wenn:
 - => Schnelle mikrobiologische Diagnostik (gentechnische Verfahren) verfügbar ist => kleines Zeitfenster vor VRE-wirksamer Therapie
 - => Nachweis niedrigvirulenter VRE
- Standardhygienemaßnahmen, Händehygiene, Einzelzimmer (mit WC)
 - Gute Basishygiene und Verständnis der Übertragungswege sind beim Personal vorhanden ?



Kann eine Impfung die Lösung sein ?

SagA – Protein als mögliches Ziel einer
Impfung gegen *Enterococcus faecium*

Kropec A et al: Identification of SagA as a novel
vaccine target for the prevention of *Enterococcus
faecium* infections. Microbiology. 2011 Dec; 157

(Universitätsklinikum Freiburg)



1. Leavis HL, Willems RJL, van Wamel WJB et al: Insertion sequence-driven diversification creates a globally dispersed emerging multiresistant subspecies of *E. faecium*. PLOS Pathogens 2007 Jan (3) 1: 75-96
2. Willems RJL, Top J van Schaik W et al: Restricted gene flow among hospital subpopulations of *Enterococcus faecium*. www.mbio.asm.org July/August 2012 (3) 4 e00151-12
3. Ubeda C et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream infection in humans. J Clin Invest. 2010; 120 (12): 4332-4341
4. Zaph C: Which species is in your feces ? J Clin Invest. 2010; 120 (12): 4182-4185
5. Vignaroli C, Zandri G, Aquilanti L, Pasquaroli S, Biavosco F: Multidrug-resistant enterococci in animal meat and faeces and co-transfer of resistance from an *Enterococcus durans* to a human *Enterococcus faecium*. Curr Microbiol. 2011 May; 62(5): 1438-47
6. Gosh A, Dowd SE, Zurek L: Dogs leaving the ICU carry a very large multi-drug resistant enterococcal population with capacity for biofilm formation and horizontal gene transfer. PLOS One. 2011; 6(7): e22451
7. Top J, Willems R, Bonten M: Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. FEMS Immunol Med Microbiol 2008 Apr; 52(3): 297-308
8. Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, Klare I Witte W: IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. BMC Infectious Diseases 2011 11: 80
9. Galloway-Pena J, Roh JH, Latorre M Quin X, Murray BE: Genomic and SNP analysis demonstrate a distant separation of the hospital and community – associated clades of *Enterococcus faecium*. PLOS One Jan 2012 (7) 1 e30187
10. Fournier S, Brun-Buisson C, Jarlier V: Twenty years of antimicrobial resistance control programme in a regional multi hospital institution, with focus on emerging bacteria (VRE and CPE). Antimicrobial Resistance and Infection Control 2012, 1; 9
11. Perugini MR, Nomi SM, Lopes GK et al: Impact of the reduction of environmental and equipment contamination on vancomycin-resistant enterococcus – rates. Infection 2011 Dec; 39 (6): 587-93
12. Damborg P, Top J, Hendrickx APA et al: Dogs are a reservoir of ampicillin-resistance *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections. Appl Environ Microbiology 2009, Apr: 2360-2365
13. Sillanpää J et al: Characterization of the *ebp_{fm}* pilus-encoding operon of *Enterococcus faecium* and its role in biofilm formation and virulence in a murine model of urinary tract infection. Virulence 2010; 1; 4 Jul / Aug: 236-246
14. Johnson PDR et al: A sustained hospital outbreak of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia due to emergence of vanB *E. faecium* sequence type 203. J Infect Diseases 2010; 202 (15 october): 1278-1286
15. Werner G et al: Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Eurosurveillance 2008; 13 (47), 20 november 2008: www.eurosurveillance.org



16. Peel T, Cheng AC, Spelman T, Huysmans M, Spelman D: Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia. Clin Microbiol Infect 2011; May 31 doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03591.x.
17. Datta R, Huang SS: Risk of postdischarge infection with vancomycin-resistant Enterococcus after initial infection or colonization. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 December; 31 (12): 1290-1293
18. Werner G, Klare I, Hübner J, Kern WV, Witte W: Vancomycin-resistente Enterokokken. Chemotherapie Journal 2008; 17 (5): 183-193
19. Hayden MK, Bonten, JLJ, Blom DW et al: Reduction in Acquisition of Vancomycin-resistant Enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. Clin Infect Diseases 2006; 42 (1 June): 1552-1560
20. Sutter ST, Frei R, Dangel M, Gratwohl A, Bonten M, Widmer AF: Not all patients with vancomycin-resistant enterococci need to be isolated. Clin Infect Diseases 2010; 51 (15 september): 678-683
21. Weinstock DM et al: Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant 2007 May; 13 (5): 615-621
22. Santagati M, Campanil F, Stefani S: Genomic diversification of enterococci in hosts: the role of the mobilome. Frontiers in Microbiology 2012; March (3) article 95. www.frontiersin.org
23. Arias CA & Murray BE: The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. Nature Reviews in Microbiology 2012; April (10): 266-278
24. Salgado CD: The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients. Am J Infect Control 2008 Dec; 36 (10): S175.e5-8