

ÜBERSICHTSARBEIT

Kontrolle von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Krankenhaus

Epidemiologischer Hintergrund und klinische Relevanz

Nico T. Mutters, Volker Mersch-Sundermann, Reinier Mutters, Christian Brandt, Wulf Schneider-Brachert, Uwe Frank

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Übertragung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE; insbesondere *E. faecium*) verursacht im Krankenhaus hauptsächlich eine große Anzahl an Kolonisationen, jedoch nur sporadisch Infektionen. Zum optimalen Schutz vor Infektionen bei Risikopatienten ist eine detaillierte und valide Risikoabschätzung notwendig. Vorrangiges Anliegen muss es sein, die VRE-bedingte Morbidität und Letalität bei gefährdeten Patienten wirksam zu reduzieren, aber ebenso infektionspräventiv unnötige Maßnahmen bei nicht gefährdeten Patienten zu unterbinden.

Methoden: Es wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed zu Epidemiologie und klinischer Relevanz von VRE durchgeführt. Ziel war es, auf Basis der bestehenden Studienlage und den daraus ableitbaren Evidenzen eine möglichst einheitliche und praxistaugliche Hygienestrategie zu entwickeln.

Ergebnisse: Das Evidenzniveau der Interventionen ist gering, Empfehlungen sind weitgehend als Expertenmeinung anzusehen. VRE besitzen in der Regel eine niedrige Pathogenität, charakterisiert durch hohe Kolonisations- und niedrige Infektionsraten. Risikofaktoren für eine VRE-Kolonisation sind unter anderem: die Gabe von Antibiotika und Immunsuppressiva, ein vorhergehender Krankenhausaufenthalt, eine Diarrhö, eine Intubation und invasive Maßnahmen. Risikobereiche sind die Hämatologie/Onkologie, Lebertransplantationsstationen, Dialysestationen und die Neonatologie.

Schlussfolgerung: Die Unterbrechung von Infektionsketten ist durch eine konsequente und verbesserte Standardhygiene (Händedesinfektion, Flächen-desinfektion) zu erreichen. Bei Risikopatienten besteht allerdings ein erhöhtes Infektionsrisiko durch VRE. In bestimmten klinischen Situationen ist es zum optimalen Schutz vor Infektionen bei Risikopatienten daher notwendig, verschärfte Hygienemaßnahmen (Kontaktisolierung) zwingend einzuhalten.

► Zitierweise

Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U: Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals—epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(43): 725–31. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0725

Sektion Krankenhaus- und Umwelthygiene, Department für Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg: Dr. med. Mutters, Prof. Dr. med. Frank

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg: Prof. Dr. med. Mersch-Sundermann

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Philipps-Universität Marburg: Prof. Dr. med. Mutters

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität: PD Dr. med. Brandt

Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Regensburg: PD Dr. med. Schneider-Brachert

Enterokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Kettenkokken mit ausgesprochen hoher Umweltresistenz (1). Enterokokken wurden unter anderem als Auslöser von Harnwegs-, Infektionen bei Neugeborenen und Endokarditiden beschrieben (2). Enterokokken sind generell jedoch wenig virulent und man findet sie meistens als reine Kolonisationskeime im Darm (2, 3). Deutlich häufiger als Infektionen treten im Krankenhaus dementsprechend Kolonisationen auf (4).

Die zunehmend häufiger nachgewiesene Resistenz gegen Glykopeptidantibiotika (Vancomycin, Teicoplanin) ist therapeutisch und epidemiologisch bedeutsam. Man unterscheidet unter anderem eine nicht übertragbare natürliche Resistenz (VanC) von erworbenen, übertragbaren Resistenzen, von denen wiederum VanA und VanB klinisch die größte Relevanz aufweisen. Mikrobiologisch verhalten sich Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) vom VanA- und VanB-Typ weitgehend ähnlich. VRE des VanB-Genotyps können jedoch aufgrund der in vitro teilweise nur niedrig ausgeprägten Vancomycin-Resistenz und aufgrund der Prävalenz des VanB-Resistenzgens in Darmkommensalen primär diagnostisch Probleme bereiten (5). Mikrobiologisch unterscheiden sich VanB-Typ-VRE von VanA-Typ-VRE durch ihre noch vorhandene Sensibilität gegenüber Teicoplanin. Ob allerdings ein Therapieerfolg mit Teicoplanin erzielt werden kann, ist wissenschaftlich nicht belegt.

Verbreitung der Vancomycin-Resistenz

VRE tauchten erstmals in den späten 1970er Jahren auf (6, 7). Heutzutage sind VRE weltweit verbreitet (2, 8). In Deutschland ist die Vancomycin-Resistenz nahezu ausschließlich auf Stämme von *E. faecium* beschränkt (> 99 % aller VRE sind *E. faecium*) (9, 10). Vancomycin-resistente *E. faecalis* treten sehr selten auf (< 1 % aller *E. faecalis*) (10). Daher werden die beiden Spezies, obschon hinsichtlich der Pathogenität Unterschiede bestehen, zusammen als VRE abgehandelt. Die Vancomycin-Resistenzrate von isolierten *E. faecium* nimmt in den letzten Jahren tendenziell zu und liegt aktuell zwischen 8–11 % (10–13).

TABELLE 1

Patienten mit VRE-Isolaten aus Blutkulturen in Krankenhäusern ohne generelles VRE-Screening

| Jahr | Krankenhaus A* ¹ | Krankenhaus B* ¹ |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 2010 | 4/357 470 (0,01) | 8/346 603 (0,02) |
| 2011 | 12/345 992 (0,04) | 15/301 453 (0,05) |
| 2012 | 2/230 250* ² (0,01) | 5/173 633* ³ (0,03) |

*¹Anzahl Fälle/Patiententage (Fälle/1 000 Patiententage); *²1. 1.–31. 8. 2012; *³1. 1.–30. 6. 2012
VRE, Vancomycin-resistente Enterokokken

TABELLE 2

VRE-spezifische Hygienemaßnahmen im Krankenhaus

| Stufe | Maßnahmen |
|----------------------------------|--|
| I – (erweiterte) Standardhygiene | <ul style="list-style-type: none"> – Unterbringung im Mehrbettzimmer – konsequente Händedesinfektion – gezielte Standard-Flächendesinfektion (Mittel aus Liste des VAH) – Wischdesinfektion von patientennahen Gegenständen – Desinfektionsmittel in den Nasszellen – Informationsschilder zur Händehygiene/ Wischdesinfektion bei Toilettengang – Pflegeutensilien patientenbezogen verwenden – patientenbezogene Kittel- und Handschuhpflege bei: <ul style="list-style-type: none"> – direktem Patientenkontakt – bei Kontakt mit infektiösem Material |
| II – Kontaktisolierung | Stufe I plus – organisatorische Isolierung (Bettplatzisolierung bzw. Kittelpflege, auch beim Nachbarpatienten!) oder – räumliche Isolierung (Einzelzimmerisolierung oder Kohortenisolierung) |

VRE, Vanomycin-resistente Enterokokken; VAH, Verbund für angewandte Hygiene

Epidemiologie

Die Surveillance-Daten der vergangenen Jahre (2009–2010) an deutschen Kliniken (insgesamt > 10 000 Betten) zeigen hinsichtlich der Prävalenz von VRE große regionale Unterschiede. Die Inzidenzdichte (Anzahl Fälle/1 000 Patiententage) befand sich in den Jahren 2009/2010 mit 0,15–0,19 im Vergleich zu den durchschnittlichen Werten auf deutschen Intensivstationen (0,29 Fälle/1 000 Patiententage) im niedrigen Bereich (14). Des Weiteren handelt es sich zu meist um Kolonisationen und kaum um Infektionen.

VRE-Stämme im Krankenhausbereich unterscheiden sich von Isolaten im ambulanten Bereich und werden als Hospital-assoziierte Stämme bezeichnet. Sie werden mittels molekularer Typisierungsmethoden, wie „multi-locus sequence typing“ (MLST) und „multi-locus variance-analysis“ (MLVA) von kom-

mensalen Stämmen abgegrenzt (2). Auch die innovative Verknüpfung der Massenspektrometrie und der Bioinformatik könnte künftig eine Typisierungsmöglichkeit darstellen (15). Eine Erfassung von Markergenen (esp; hyl) lässt keine direkten Rückschlüsse auf die Pathogenität zu. Hospitalstämme weisen ein ganzes Arsenal von Determinanten auf, deren Expression die Tenazität, Kolonisationen und eventuell Infektionen begünstigen können (16).

Im Gegensatz zu Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) existieren für VRE keine Sanierungsschemata, da der gesamte Gastrointestinaltrakt das Reservoir darstellt und eine erfolgreiche Sanierung unwahrscheinlich ist. Über die Dauer der Kolonisation und die Rate einer eventuellen Rekolonisation liegen keine ausreichenden Daten vor. Es gibt jedoch Hinweise, dass zumindest ein Teil der Patienten langfristig kolonisiert bleibt (17, 18).

Klinische Relevanz

Häufig ist ein VRE-Nachweis in mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien ein Zeichen für eine Kolonisation (19). Nur in wenigen Fällen weist der Nachweis auf eine Infektion hin, so zum Beispiel in Blutkulturen. Allerdings gibt es bestimmte Patientenkollektive, bei denen das Infektionsrisiko durch VRE durchaus klinisch relevant ist. Auch aus dem europäischen Raum nehmen die Berichte über steigende klinische Probleme mit VRE in sogenannten Risikobereichen im Krankenhaus, also dort wo Patienten liegen, die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, zu. Dort ist auch die Kostenproblematik von Infektionen ein ernstzunehmender Faktor (20). Zu den Risikopatienten zählen unter anderem neutropene (Odds Ratio [OR]: 12,46; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 1,53–101,21; p = 0,018) und darunter besonders hämato-onkologische Patienten (OR: 7,96; 95%-KI: 1,61–39,37; p = 0,011). Bei diesen Patienten ist das Risiko, eine VRE-Infektion zu erleiden, signifikant erhöht (21, 22). Auch ist das Risiko infolge einer VRE-Bakteriämie zu sterben signifikant höher als bei einer Bakteriämie durch Vancomycin-sensible Enterokokken (VSE) (summary OR: 2,52; 95%-KI: 1,9–3,4) (21, 23).

Ähnlich wie bei den neutropenen und hämato-onkologischen Patienten stellt sich die Situation bei den lebertransplantierten Patienten dar. Hier bedeutet eine VRE-Kolonisation ein erhöhtes Risiko für eine Infektion (adjustiertes OR: 3,61; 95%-KI: 2,01–6,47) und ein erhöhtes Risiko zu sterben (adjustiertes OR: 2,12; 95%-KI: 1,27–3,54) (24, 25).

Weitere Risikobereiche sind die Abteilungen der neonatologischen Intensivbereiche. Allerdings ist hier die Datenlage unzureichend, und einzelne Studien haben kein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko in diesen Abteilungen festgestellt (26, 27). Da VSE als Infektionserreger auf neonatologischen Stationen beschrieben werden, sollte bei diesem vulnerablen Patientenkollektiv das Risiko für eine schwer therapierbare Infektion nicht unterschätzt werden (2).

TABELLE 3

Hygienemanagement von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Krankenhaus

| | Stufe I Standardhygiene (Normalstationen und Ambulanzen) | Stufe II Kontaktisolierung (Risikopatienten ^{*1} und Risikobereiche ^{*2,*3}) |
|---|---|--|
| räumliche oder organisatorische Isolierung (Bettplatzisolierung) | – | + |
| Handschuhe + Schutzkittel bei direktem Kontakt mit infektiösem Material | + | + |
| Mund-/Nasenschutz bei direktem Kontakt | – | – |
| Sanierung | – | – |

^{*1} bei Risikopatienten = infizierte Patienten, Patienten mit sezernierenden Wunden; kolonisierte Patienten mit Diarrhö, C.-difficile-assoziiertes Diarrhö, Stuhlinkontinenz, Enterostoma; kolonisierte Patienten mit mangelnder persönlicher Hygiene

^{*2} in Risikobereichen = Intensivstationen, „intermediate Care“-Stationen (Überwachungsstation), Hämatologie-Onkologie (immunsupprimierte Patienten Risikogruppe 2 und 3; Transplantationseinheiten/Zimmer), Lebertransplantationsstationen und ITS/IMC mit hohem Anteil viszeralchirurgischer oder gastroenterologischer Patienten, Neonatologie und Dialyse. ITS, Intensivstation; IMC, „intermediate care“;

^{*3} In VRE-Ausbruchssituationen auch auf Normalstationen.

+ empfohlen

– nicht empfohlen/Sanierung nicht möglich

Bei chronisch hämodialysepflichtigen Patienten ist es fraglich, ob der Nachweis von VRE klinisch relevant ist. Zwar finden sich bei diesen Patienten hohe Kolonisationsraten, jedoch scheint weder die Infektions- noch die Letalitätsrate erhöht zu sein (28–30). Allerdings gibt es Hinweise, dass manche VRE-Stämme im nephrologischen Bereich endemisch vorkommen (e1).

In epidemiologischen Studien, vor allem Kohorten- und Fallkontrollstudien, wurden Risikofaktoren für eine VRE-Kolonisation identifiziert. Allen voran steht die Gabe von Antibiotika mit einem 1,25–31,9-fach erhöhten Risiko (22, 24, 29–32). Weiterhin zu nennen sind:

- die vorhergehende Hospitalisierung (3,7- bis 39,8-fach erhöhtes Risiko) (28, 30, 32)
- Diarrhö (48,0-fach erhöhtes Risiko) (33)
- die Gabe von Immunsuppressiva (2,9-fach erhöhtes Risiko) (31)
- Intubation, mechanische Beatmung und weitere invasive Maßnahmen (5,2- bis 16,8-fach erhöhtes Risiko) (24, 31, 33)
- chronische Hämodialysepflichtigkeit (3,9- bis 5,8-fach erhöhtes Risiko) (28–30).

Heterogener stellt sich das Bild in Bezug auf die Letalität im Vergleich von VSE- zu VRE-Infektionen dar. Zwar gibt es Studien, die zeigen, dass eine VRE-Bakteriämie im Vergleich zur VSE-Bakteriämie mit einem signifikant erhöhten Risiko (adjustiertes OR: 2,12; 95%-KI: 1,27–3,54) zu sterben einhergeht (23), jedoch ließ sich diese Beobachtung nicht durchgängig reproduzieren. Haas et al. konnten in einer großen retrospektiven Kohortenstudie keine signifikant erhöhte Letalität feststellen (adjustiertes OR: 1,94; 95%-KI: 0,78–4,8 ; p = 0,17) (31).

Ein Grund für diese Heterogenität könnte darin bestehen, dass VRE-Infektionen vielfach polymikrobieller Genese sind und nicht jede VRE-Bakteriämie klinisch apparent (begleitet von Symptomen einer Sepsis) erscheint. Es besteht die Möglichkeit, dass

viele VRE-Bakteriämien nur transiente, klinisch irrelevante Bakteriämien bei multimorbiden Patienten mit vielen invasiven Zugängen darstellen, weil Enterokokken nur selten eine schwere systemische Infektion verursachen, solange die betroffenen Patienten nicht stark immunsupprimiert sind. Bei entsprechender Disposition besteht jedoch ein erhöhtes Infektionsrisiko, wie zum Beispiel bei Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen (OR: 1,3; 95%-KI: 0,8–20; p = 0,02) sowie bei lebertransplantierten (OR: 7,2; 95%-KI: 1,5–33,3; p = 0,01) oder hämodialysepflichtigen Patienten (OR: 11,7; 95%-KI: 1,1–122; p = 0,02) (34). Für diese Patienten bedeutet eine VRE-Infektion eine schwerwiegende Erkrankung und stellt den behandelnden Arzt vor eine große Herausforderung, obschon auch hier Therapieerfolge mit neuen antiinfektiven Substanzen erzielt werden können (35). Ein Therapieerfolg ist aber nicht immer sicher gegeben und es fehlen diesbezüglich Daten (36).

Multiple Strategien zur Verhinderung der Transmission von VRE, wie zum Beispiel aktive Surveillance oder Kontaktisolierung von VRE-Patienten, sind in der Vergangenheit getestet worden (37). Die Interpretation der zugrundeliegenden Studien ist häufig jedoch schwierig, da sie während Ausbrüchen durchgeführt wurden (38), multiple Interventionen gleichzeitig implementiert wurden (37) oder relevante Variablen und mögliche Quellen für einen statistischen Bias nicht genügend berücksichtigt wurden (37, 39). Ein erhöhtes Risiko der Transmission kann jedoch in folgenden Situationen bestehen beziehungsweise aus folgenden Faktoren resultieren:

- bei VRE-Ausbrüchen durch noch nicht identifizierte Mängel im Hygienemanagement
- infolge eines erhöhten Verbreitungspotenzials des ursächlichen VRE-Stammes
- durch VRE-Infektionen, insbesondere von großflächigen, sezernierenden Wunden (zum Beispiel Schwerstbrandverletzte)

TABELLE 4

VRE-Risikobereiche und Risiko-Patientengruppen im Krankenhaus

| Risikobereiche | VRE-Risikopatienten |
|--|--|
| Hämatologie-Onkologie (immunsupprimierte Patienten Risikogruppe 2 ^{*1} und 3 ^{*2} ; Transplantationsseinheiten/Zimmer) | VRE-Infektion, insbesondere sezernierende Wunden (z. B. Schwerstbrandverletzte, Amputation) |
| Lebertransplantationsstationen und ITS/IMC mit hohem Anteil viszeralchirurgischer oder gastroenterologischer Patienten | VRE-Kolonisation mit Diarrhö, C.-difficile-Infektion, Stuhlinkontinenz (auch Enterostomata etc.) |
| Dialysestationen | VRE-kolonisierte Patienten mit mangelnder Compliance |

*¹ Risikogruppe 2: schwere Immunsuppression/-defizienz; *² Risikogruppe 3: sehr schwere Immunsuppression/-defizienz; VRE, Vancomycin-resistenten Enterokokken; ITS, Intensivstation; IMC, „intermediate care“

- durch erhöhte Umgebungskontamination bei kolonisierten Patienten mit Diarrhö oder Stuhlinkontinenz (auch Enterostomata et cetera)
- über VRE-kolonisierte Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen eine mangelnde Compliance mit Hygienemaßnahmen aufweisen.

Kontrolle von VRE im Krankenhaus

Da es noch immer an großen kontrollierten prospektiven Studien, deren Daten eine zusätzliche Beurteilung weiterer Maßnahmen erlauben würden, mangelt, sind die folgenden Empfehlungen weitgehend als konzertierte Expertenmeinung der Autoren anzusehen. Hygieneempfehlungen zu VRE müssen praktikabel, wirksam und umsetzbar sein sowie aktuelle infektionsepidemiologische Erkenntnisse berücksichtigen. Nur auf diese Weise kann bei begrenzten Ressourcen eine effektive Versorgung von Patienten und deren Sicherheit gewährleistet werden. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass Bettenbelegungsraten und der Personalschlüssel einen direkten Einfluss auf die Inzidenz von nosokomialen Infektionen haben (40). Ein rationaler Umgang mit begrenzten Krankenhausressourcen, personell wie finanziell, ist daher obligatorisch. Frühere Vorschläge und Konsensempfehlungen sind in diesem Sinne kritisch zu hinterfragen (e2–e4).

Mikrobiologisches Screening

Die Datenlage für eine fundierte Empfehlung zum VRE-Screening ist unzureichend. Die aus verschiedenen Studien hervorgehenden Beobachtungen (13) legen jedoch den Schluss nahe, dass gerade im Vergleich zu MRSA und multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) VRE eine geringere Bedeutung haben sollten. So berichten zwei Universitätskliniken ohne generelles VRE-Screening nicht von erhöhten VRE-Nachweisraten in Blutkulturen, die als Surrogat-Marker für invasive Infektionen herangezogen werden können (Tabelle 1). Die Frage, ob ein

aktives VRE-Screening sinnvoll ist, hängt unter anderem ab von

- der lokalen Prävalenz am jeweiligen Krankenhaus
- der Sensitivität und Spezifität des verwendeten Tests
- internen Bedingungen, beispielsweise der Vorgabe, wie kostenintensiv ein solches Screening sein darf.

Dementsprechend kann bei unterschiedlichen Screeningtests und unterschiedlicher lokaler Prävalenz am jeweiligen Krankenhaus kein Grenzwert angegeben werden, ab dem ein VRE-Screening sinnvoll wäre. Es gibt Hinweise, dass ein risikobasiertes Screening von bestimmten Patienten, ähnlich wie bei MRSA, zur Identifikation der meisten besiedelten Patienten führen kann (28, e5).

Generell sollten im Rahmen eines VRE-Screenings sowohl Abstriche von Wunden (vor allem tiefe Bauchwunden) als auch Rektalabstriche beziehungsweise Abstriche von Enterostomata entnommen werden.

Bei Ausbrüchen und bei erhöhter Transmissionsgefahr kann ein erweitertes VRE-Screening sinnvoll sein, abhängig von den örtlichen Gegebenheiten (zum Beispiel in bestimmten Risikobereichen), um das Ausmaß und mögliche Übertragungswege zu erfassen. Ebenso kann ein routinemäßiges VRE-Screening im Hochrisikokollektiv erforderlich werden. Der mögliche Nutzen einer Implementierung eines generellen Screenings von Hochrisikokollektiven hängt von der lokalen Prävalenz am jeweiligen Krankenhaus ab. Zur Surveillance und Prävention von Ausbrüchen durch Einbringung neuer, möglicherweise virulenter VRE-Stämme, sollte eine Sentinel-Station eingerichtet werden. Dort kann es sinnvoll sein, in mindestens jährlichen Abständen VRE-Prävalenzuntersuchungen durchzuführen, um die Trendentwicklung zu erfassen. Ziel der Sentinel-Station muss es vorrangig sein, den Fokus auf das klinisch relevante VRE-Problem – das heißt, das Auftauchen des Erregers in klinischen Untersuchungsmaterialien wie Blutkulturen, Urin et cetera – zu legen. Zur Einrichtung einer solchen Sentinel-Station bieten sich die Abteilungen der dargestellten Hochrisikobereiche an (21, 22, 24, 25, 28, 29). Darüber hinaus bleibt die passive Surveillance positiver VRE-Isolate aus Blutkulturen ein wichtiges Instrument, um die Morbidität infolge schwerer VRE-Infektionen einzuschätzen.

Hygienemanagement

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Hygienemaßnahmen und eine Routine-Surveillance zur Kontrolle von VRE in der endemischen Situation effektiv sind (33, e6–e12). In Zeiten limitierter Krankenhausressourcen ist darauf zu achten, dass insbesondere evidenzbasierte Maßnahmen genutzt werden. Zum Schutz von infektionsgefährdeten Patienten kann es erforderlich werden, über die kon-

sequente Basishygiene hinausgehende Maßnahmen zu ergreifen. Dadurch kann es gegebenenfalls gelingen, VRE-Infektionen erfolgreich einzudämmen und in der Folge rückläufige VRE-Inzidenzraten zu erreichen (e13). Aber auch hier muss die Ressourcenverteilung, speziell im Hinblick auf die zunehmende Problematik von MRGN, abgewogen werden. Der ökonomische und pflegerische Aufwand durch Ressourcen-verbrauchende Isolierungsmaßnahmen ist bei VRE angesichts niedriger klinischer Infektionsraten kritisch zu beurteilen (19). Zudem hat die Isolierung im Einzelzimmer sowohl negative Auswirkungen auf den Patienten als auch auf die Qualität der Versorgung. Nicht zuletzt bringt die Kennzeichnung als VRE-Träger eine Stigmatisierung mit sich, dessen sozial-psychologischen Auswirkungen beim Patienten bislang kaum untersucht wurden. In Bezug auf Patienten mit MRSA konnten bereits eindeutig negative Effekte durch Isolation und Stigmatisierung nachgewiesen werden (e14–e16). Eine Isolierung im Einzelzimmer, die ausschließlich dem Schutz anderer Patienten dient, sollte daher nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen.

Eine valide Risikoabschätzung sowie eine Priorisierung beim Umgang mit multiresistenten Erregern sind zur Indikationsstellung der Einzelzimmerisolierung VRE-kolonisierter Patienten notwendig. Eine hohe Compliance bei der Händedesinfektion schützt vor der Verbreitung aller Erreger, auch bei unbekanntem Trägerstatus. In einigen Institutionen werden daher keine über die Basishygiene hinausgehenden Maßnahmen zur Kontrolle von VRE mehr ergriffen (Haefner H, et al.: Results of a 3 month universal Vancomycin-resistant enterococci screening of patients of an intensive care unit (ICU). DGHM; Essen, Germany 2011). Die wichtigste Maßnahme zur Kontrolle von VRE bleibt die Standardhygiene (e3). Zusätzlich wird das Tragen von Einmalschürzen und Einmalhandschuhen bei patientennahen Tätigkeiten befürwortet. Diese Maßnahme sollte bei Kontakt mit infizierten Körperstellen oder Sekreten immer erfolgen. Auch der patientenbezogene Einsatz von Pflegeutensilien (Stethoskope, Blutdruckmanschette und Ähnliches) ist grundsätzlich unabhängig vom VRE-Status anzuraten.

Empfehlungen

In den folgenden Empfehlungen wird zwischen (erweiterten) Standardhygienemaßnahmen (Stufe I) und Isolierungsmaßnahmen (Stufe II) unterschieden (weitere Details siehe *Tabelle 2*):

Bei VRE-kolonisierten Nicht-Risikopatienten auf Normalstationen ist die strikte Einhaltung der Standardhygiene (Stufe I) ausreichend. Aufgrund der erhöhten Tenazität von VRE auf unbelebten Oberflächen ist eine konsequente und regelmäßige Flächen-desinfektion der patientennahen Bereiche als wichtige Maßnahme zur Verhütung von Übertragungen anzusehen.

Nur bei Ausbrüchen sollte eine organisatorische (Bettplatzisolierung beziehungsweise Handschuh- und Kittelpflege) oder räumliche Isolierung (Einzelzimmer- beziehungsweise Kohortenisolierung) gemäß Stufe II erfolgen (*Tabelle 3*).

Im Falle der organisatorischen Isolierung ist es sinnvoll, die Handschuh- und Kittelpflege auch beim nichtkolonisierten Nachbarpatienten durchzuführen. Einerseits vermeidet man hierdurch das Auslösen von Angst beim Bettnachbarn durch die Stigmatisierung des Patienten als Keimträger und andererseits erhöht man gleichsam die Aufmerksamkeit und damit die Compliance beim Ärzte- und Pflegepersonal.

Bei Ausbrüchen oder steigenden VRE-Raten sollte auch die Basishygiene des Personals und die Durchführung der Flächendesinfektion kritisch überprüft werden. Durch ihre hohe Tenazität können VRE bei unzureichender Flächendesinfektion über die unbelebte Umgebung übertragen werden.

Um die mögliche Umgebungskontamination zu reduzieren, ist es daher wichtig, Desinfektionsmittel in den Nasszellen bereitzustellen und Informationsschilder anzubringen, auf denen eine korrekte Händehygiene vor und nach Toilettengang für VRE-besiedelte Patienten beschrieben ist. Nach jedem Toilettengang sollte eine Wischdesinfektion (zum Beispiel der Toilettenbrille) durch den Patienten selbst durchgeführt werden (*Tabelle 2*). Bei groben Kontaminationen sollte dies gezielt durch das Personal erfolgen.

Das Hygienemanagement in Risikobereichen ist im Vergleich zu Normalbereichen anders zu bewerten. In der Literatur werden folgende Hauptrisikobereiche für VRE benannt (*Tabelle 4*):

- Hämatologie-Onkologie (immunsupprimierte Patienten Risikogruppe 2 und 3; Transplantations-einheiten/Zimmer)
- Lebersplantationsstationen
- Dialysestationen
- Neonatologie (vor allem „neonatal intensive care unit“ [NICU] und „Frühgeborenen-Intensivpflegestation“ [FIPS]).

VRE-kolonisierte Patienten dieser Stationen sollten strikt nach Stufe II behandelt werden (*Tabelle 2*), das heißt, es sollte eine organisatorische Isolierung oder eine räumliche Isolierung erfolgen. In diesen Bereichen muss sowohl das Risiko einer Autoinfektion VRE-kolonisierter Patienten als auch das Übertragungs- und somit das Ausbruchsrisko als potenziell erhöht angesehen werden. Neben den dargestellten Risikobereichen weisen bestimmte Patienten individuell ein erhöhtes Risiko auf, VRE weiterzugeben beziehungsweise VRE zu akquirieren (*Tabelle 4*).

Diese Patienten sollten auch außerhalb der genannten Risikobereiche gemäß Stufe II kontaktisoliert werden. Bei Verdacht auf stattgefundene Transmissionen kann eine Typisierung sinnvoll ein, um epidemiologische Zusammenhänge aufzudecken.

Fazit

Vancomycin-resistente Enterokokken haben in der Regel eine niedrige Pathogenität. Die Übertragung von VRE (insbesondere *E. faecium*) verursacht vor allem eine große Anzahl an Kolonisationen, jedoch nur sporadisch Infektionen. Die Unterbrechung von Infektionsketten ist durch eine konsequente und verbesserte Standardhygiene (Händedesinfektion, Flächendesinfektion) zu erreichen. Bei Risikopatienten besteht allerdings ein erhöhtes Infektionsrisiko durch VRE. In bestimmten klinischen Situationen ist es zum optimalen Schutz vor Infektionen bei Risikopatienten daher notwendig, verschärfte Hygienemaßnahmen (Kontaktisolierung) zwingend einzuhalten. Vorrangiges Ziel muss es sein, die VRE-bedingte Morbidität, Letalität und verlängerte Krankenhausverweildauer bei gefährdeten Patienten wirksam zu reduzieren, jedoch ebenso aus infektionspräventiver Sicht unnötige Maßnahmen bei nicht gefährdeten Patienten zu unterbinden.

KERNAUSSAGEN

- Die Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken beschränkt sich in Deutschland nahezu ausschließlich auf *Enterococcus faecium* (> 99 % aller Vancomycin-resistenten Enterokokken [VRE]).
- Vancomycin-resistente Enterokokken besitzen in der Regel eine niedrige Pathogenität (charakterisiert durch hohe Kolonisations- und niedrige Infektionsraten).
- Ein erhöhtes Infektionsrisiko durch VRE besteht jedoch bei bestimmten Risikogruppen (neutropene Patienten, Zustand nach Lebertransplantation, Dialysepflichtigkeit, neonatologische Patienten).
- Eine Unterbrechung von Infektionsketten ist durch die konsequente Durchführung von Standard-Hygienemaßnahmen – mit der Händehygiene als wichtigster Maßnahme – zu erreichen.
- Eine Kontaktisolierung ist bei Risikopatienten und in Risikobereichen durchzuführen.

Danksagung

Für die wissenschaftliche Mitarbeit möchten die Autoren sich herzlich bedanken bei PD Dr. S. Borgmann (Ingolstadt), Dr. H. Häfner (Aachen), Dr. T. Holzmann (Regensburg), Prof. Dr. M. Dettenkofer (Freiburg), Prof. Dr. S. Lemmen (Aachen), Prof. Dr. F. Mattner (Köln) und Dr. N. Wantia (München), und bei den Teilnehmern der Heidelberg Experten-Workshops, Dr. F. Albert (Erlangen), Dr. A. Dawson (Homburg/Saarland), Dr. F. Gebhardt (München), Dr. A. Lengler (in Vertretung von Prof. Dr. Eikmann, Gießen), Dr. S. Messler (Köln), Dr. C. Petit (Homburg/Saarland), Dr. A. Thürmer (in Vertretung von PD Dr. L. Jatzwauk, Dresden), Dr. H.-M. Wenchel (Köln) und Dr. R. Ziegler (Würzburg). Ebenso möchten die Autoren ihren Dank aussprechen an Herrn PD Dr. G. Werner und Prof. Dr. M. Mielke des Robert Koch-Institutes für die sehr gute Zusammenarbeit sowie allen, die sich am vorangehenden VRE-Survey beteiligt haben.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 20. 11. 2012, revidierte Fassung angenommen: 6. 6. 2013

LITERATUR

1. Bradley CR, Fraise AP: Heat and chemical resistance of enterococci. *J Hosp Infect* 1996; 34: 191–6.
2. Arias CA, Murray BE: The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 266–78.
3. Leavis HL, Willems RJ, Mascini EM, Vandembroucke-Grauls CM, Bonten MJ: (Vancomycin resistant enterococci in the Netherlands). *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 878–82.
4. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G: (Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1387–400.
5. Stinear TP, Olden DC, Johnson PD, Davies JK, Grayson ML: Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *Lancet* 2001; 357: 855–6.
6. Murray BE: The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 46–65.
7. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al.: Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet* 1993; 342: 76–9.
8. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al.: Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: 1–11.
9. Mutters NT, Frank U: Sources of systematic errors in the epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Infection* 2013; 41: 305–10.
10. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika (database on the Internet) 1998–2010. www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm. Last accessed: Oct 2012
11. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society of Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 108(3): 39–45.
12. EARS-Net Database (database on the Internet). ECDC. 1998–2010. [/www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx). Last accessed: Oct 2012
13. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P: Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010; 14: R113.
14. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P: Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect* 2009; 73: 239–45.
15. Griffin PM, Price GR, Schooneveldt JM, Schlebusch S, Tilse MH, Urbanski T, et al.: Use of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry to identify vancomycin-resistant enterococci and investigate the epidemiology of an outbreak. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2918–31.
16. Willems RJ, van Schaik W: Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol* 2009; 4: 1125–35.
17. Lee WG, Park IJ, Jin HY, Park MH: Relapse and reacquisition of rectal colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* after decolonization. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1449–53.
18. Park I, Park RW, Lim SK, Lee W, Shin JS, Yu S, et al.: Rectal culture screening for vancomycin-resistant enterococci in chronic haemodialysis patients: false-negative rates and duration of colonisation. *J Hosp Infect* 2011; 79: 147–50.
19. Mutters NT, Brooke RJ, Frank U, Heeg K: Low risk of apparent transmission of vancomycin-resistant Enterococci from bacteraemic patients to hospitalized contacts. *Am J Infect Control* 2013; pii: S0196–6553(13)00060–6 [Epub ahead of print]

20. Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al.: Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E181–9.
21. DiazGranados CA, Jernigan JA: Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 588–95.
22. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. *Eur J Haematol* 2007; 79: 226–33.
23. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA: Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 327–33.
24. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al.: Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 195–203.
25. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MM, Busuttill RW et al.: Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8: 1737–43.
26. Lee WG, Ahn SH, Jung MK, Jin HY, Park IJ: Characterization of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak caused by 2 genetically different clones at a neonatal intensive care unit. *Ann Lab Med* 2012; 32: 82–6.
27. Se YB, Chun HJ, Yi HJ, Kim DW, Ko Y, Oh SJ: Incidence and risk factors of infection caused by vancomycin-resistant enterococcus colonization in neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2009; 46: 123–9.
28. Tacconelli E, Karchmer AW, Yokoe D, D'Agata EM: Preventing the influx of vancomycin-resistant enterococci into health care institutions, by use of a simple validated prediction rule. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 964–70.
29. Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O: Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 171–5.
30. Kee SY, Park CW, Lee JE, Kwon YJ, Pyo HJ, Kim WJ, et al.: Healthcare-associated risk factors of vancomycin-resistant *Enterococci* colonization among outpatients undergoing hemodialysis. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 57–60.
31. Haas EJ, Zaoutis TE, Prasad P, Li M, Coffin SE: Risk Factors and Outcomes for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Bloodstream Infection in Children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 1038–42.
32. Song JY, Cheong HJ, Jo YM, Choi WS, Noh JY, Heo JY, et al.: Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization before admission to the intensive care unit: a clinico-epidemiologic analysis. *Am J Infect Control* 2009; 37: 734–40.
33. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG: Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 575–82.
34. Forrest GN, Arnold RS, Gammie JS, Gilliam BL: Single center experience of a vancomycin resistant enterococcal endocarditis cohort. *J Infect* 2011; 63: 420–8.
35. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, Gemignani G, Iapace R, Leonildi A, et al.: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. *J Chemother* 2011; 23: 240–1.
36. Theilacker C, Jonas D, Huebner J, Bertz H, Kern WV: Outcomes of invasive infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* during a recent outbreak. *Infection* 2009; 37: 540–3.
37. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA: Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1552–60.
38. Hachem R, Graviss L, Hanna H, Arbuckle R, Dvorak T, Hackett B, et al.: Impact of surveillance for vancomycin-resistant enterococci on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 391–4.
39. Sample ML, Gravel D, Oxley C, Toye B, Garber G, Ramotar K: An outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a hematology-oncology unit: control by patient cohorting and terminal cleaning of the environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 468–70.
40. Kaier K, Mutters NT, Frank U: Bed occupancy rates and hospital-acquired infections—should beds be kept empty? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 941–5.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Uwe Frank
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Department für Infektiologie
 Sektion Krankenhaus- und Umwelthygiene
 Im Neuenheimer Feld 324
 69120 Heidelberg
 uwe.frank@med.uni-heidelberg.de

Zitierweise

Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U: Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals—epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(43): 725–31. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0725



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4313

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Kontrolle von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Krankenhaus

Epidemiologischer Hintergrund und klinische Relevanz

Nico T. Mutters, Volker Mersch-Sundermann, Reinier Mutters, Christian Brandt, Wulf Schneider-Brachert, Uwe Frank

eLITERATUR

- e1. Lee SC, Wu MS, Shih HJ, Huang SH, Chiou MJ, See LC, et al.: Identification of vancomycin-resistant enterococci clones and inter-hospital spread during an outbreak in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 163.
- e2. Vonberg RP, Chaberny IF, Kola A, Mattner F, Borgmann S, Dettenkofer M et al.: [Prevention and control of the spread of vancomycin-resistant enterococci: results of a workshop held by the German Society for Hygiene and Microbiology]. *Anaesthesist* 2007; 56: 151–7.
- e3. von Baum H, Dettenkofer M, Fahr AM, Heeg P, Wendt C: Konsensusempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE) / Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hyg Med* 2006; 1/2: 30–3.
- e4. Robert-Koch-Institut: Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 2006/2007. *Epidemiologisches Bulletin* 2008; 23: 179–89.
- e5. Robert-Koch-Institut: Zum Aufwand von MRSA-Screening-untersuchungen in deutschen Krankenhäusern. *Epidemiologisches Bulletin* 2013: 41–8.
- e6. Nolan SM, Gerber JS, Zaoutis T, Prasad P, Rettig S, Gross K, et al.: Outbreak of vancomycin-resistant enterococcus colonization among pediatric oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 338–45.
- e7. Aumeran C, Baud O, Lesens O, Delmas J, Souweine B, Traore O: Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant Enterococcus faecium outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1061–4.
- e8. Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ, Germanson TP, Farr BM: Control of endemic vancomycin-resistant Enterococcus among inpatients at a university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 326–32.
- e9. Morris-Downes M, Smyth EG, Moore J, Thomas T, Fitzpatrick F, Walsh J, et al.: Surveillance and endemic vancomycin-resistant enterococci: some success in control is possible. *J Hosp Infect* 2010; 75: 228–33.
- e10. Price CS, Paule S, Noskin GA, Peterson LR: Active surveillance reduces the incidence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 921–8.
- e11. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, et al.: Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. *N Engl J Med* 2001; 344: 1427–33.
- e12. Sherer CR, Sprague BM, Campos JM, Nambiar S, Temple R, Short B, et al.: Characterizing vancomycin-resistant enterococci in neonatal intensive care. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1470–2.
- e13. Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Gillaizeau F, Akpabie A, Aubry A, et al.: Long-term control of vancomycin-resistant Enterococcus faecium at the scale of a large multihospital institution: a seven-year experience. *Euro Surveill* 2012; 17: 1–7.
- e14. Jones D: How to reduce the negative psychological impact of MRSA isolation on patients. *Nurs Times* 2010; 106: 14–6.
- e15. Mackenzie D, Edwards A: MRSA: the psychological effects. *Nurs Stand* 1997; 12: 49–53; quiz 5–6.
- e16. Mozzillo KL, Ortiz N, Miller LG: Patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: twenty-first century lepers. *J Hosp Infect* 2010; 75: 132–4.