



## Vancomycin-resistente Enterokokken

N. Troillet, F. Bally, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), auch Glykopeptid-resistente Enterokokken (GRE) genannt, haben kürzlich in den Medien der Westschweiz von sich reden gemacht infolge einer Epidemie, die mehrere Spitäler betroffen hat. Die VRE gesellen sich jetzt, nach Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und Breitspektrum-Betalaktamase produzierenden Enterobakterien (ESBL), an die Front im Kampf gegen multiresistente Bakterien.

### Resistenz gegen Aminopenizilline und Vancomycin

Vor allem zwei Enterokokkenarten besiedeln den Magendarmtrakt von Mensch und Säugetieren: *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Diese gram-positiven Kokken sind von Natur aus empfindlich auf Aminopenizilline (z.B. Amoxicillin) und resistent gegen Cephalosporine. *E. faecium* ist jetzt aber nur noch ausnahmsweise empfindlich auf Penizillin und ist am häufigsten von beiden resistent gegen Vancomycin (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Resistenzrate gegen Aminopenizilline und Vancomycin bei Enterokokken im Wallis und Europa in den Jahren 2009 und 2010.

	<i>Enterococcus faecalis</i>				<i>Enterococcus faecium</i>			
	Amoxicillin		Vancomycin		Amoxicillin		Vancomycin	
	getestet	R, %	getestet	R, %	getestet	R, %	getestet	R, %
Wallis <sup>1</sup>	107	2.0	107	0.0	88	92.0	88	0.0
Schweiz <sup>2</sup>	4811	2.1	3122	0.0	1130	81.9	742	4.3
Deutschland <sup>3</sup>	460	2.6	543	0.6	334	94.0	408	6.1
Österreich <sup>3</sup>	486	1.2	494	0.8	307	88.0	310	4.2
Belgien <sup>3</sup>	154	1.3	158	1.3	67	89.6	67	4.5
Spanien <sup>3</sup>	751	2.7	750	0.3	342	83.3	342	3.2
Frankreich <sup>3</sup>	1371	1.2	1365	0.1	590	62.9	591	0.9
Italien <sup>3</sup>	231	19.9	273	3.7	182	59.9	188	4.8
Holland <sup>3</sup>	289	1.7	303	0.3	203	89.2	207	1.0
Portugal <sup>3</sup>	451	6.7	439	4.1	213	90.6	217	22.6

R: resistent

<sup>1</sup> im Jahr 2010 des ZIWS

<sup>2</sup> im Jahr 2010 des Überwachungsprogramms ANRESIS (<http://www.anresis.ch>)

<sup>3</sup> im Jahr 2009 des Überwachungsprogramms EARSS

(<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>)

Sechs Gene, *vanA/B/D/E/G/L*, bestimmen die Vancomycin-Resistenz von Enterokokken. In Europa dominieren *vanA* und *vanB*. Die Resistenzgene können im bakteriellen Chromosom oder Plasmiden enthalten sein. Die Resistenzgene können durch Konjugation zwischen Bakterien übertragen werden (Gentransfer).

Die Übertragung eines Gens *vanA* von einem Enterokokken auf einen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) wurde seit 2002 bei 7 Patienten in den USA und je einmal in Indien und im Iran dokumentiert werden. Obwohl keine Übertragungen auf andere Personen nachgewiesen wurden und ein Gentransfer zwischen verschiedenen Bakterien-Spezies selten zu sein scheint, löst diese Beobachtung vor allem in Ländern mit häufigen VRE und MRSA grosse Besorgnis aus.

### Wechselnde Epidemiologie

Vor zwei bis drei Jahrzehnten entsprach in Europa das Reservoir beim Menschen der Allgemeinbevölkerung mit einer Trägerrate von 2% bis 10%, vermutlich kontaminiert durch ein Reservoir von Zuchtieren, wo Avoparcin, auch ein Glykopeptid, als Wachstumsförderer benutzt wurde.

Zu Beginn des neuen Jahrtausends hat sich die Epidemiologie der Enterokokken in Europa der der Vereinigten Staaten angenähert.

Seit den 80-er Jahren wurden dort Enterokokken als wichtige Ursache für nosokomiale Infektionen festgestellt, mit zunehmender Vancomycin-Resistenz.

Gewisse Klone von *E. faecium* haben die ausgeprägte Fähigkeit, sich auszubreiten, insbesondere über die Hände des Pflegepersonals und innerhalb der Spitalumgebung. Die Ausbreitung von Aminopenizillin-resistenten, aber noch Vancomycin-empfindlichen fand in den USA vor der zunehmenden Resistenz auf Vancomycin statt. Dieses Phänomen scheint sich in Europa zu wiederholen.

Im Winter 2011, wurden im Wallis zum ersten Mal 2 VRE-Träger nachgewiesen. Sie entsprachen Folgefällen der Epidemie, die in der gleichen Zeit in mehreren Spitälern statt fand und in den Medien bekannt wurde.

### Klinik und Behandlung

Enterokokken werden als relativ wenig pathogen und als Ursache vor allem von Infekten der Harnwege und des Magendarmtraktes betrachtet. Sie können aber auch Endokarditiden und Bakteriämien verursachen. Die Vancomycin-Resistenz ist dann, unabhängig von anderen negativen prognostischen Faktoren, mit erhöhter Mortalität verbunden (OR: 2.52 ; IC 95% : 1.87 – 3.39).

Der Verlust der Empfindlichkeit auf Vancomycin bedeutet in der Regel auch eine Resistenz auf Aminopenizilline und Chinolone. Der Gebrauch von teuren Reserveantibiotika, wie Linezolid (Zyvoxid®), Tigecyclin (Tygacil®) oder Daptomycin (Cubicin®), wird notwendig. Eine Resistenz gegen diese Substanzen kann sich entwickeln und wurde schon beschrieben (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Therapeutische Optionen für die Behandlung von Enterokokken, die auf Aminopenizilline und Vancomycin resistent sind (nach Arias CA et al, s. Literatur)

FDA-zugelassen	Nicht zugelassen, aber Gebrauch möglich	In Entwicklung
Linezolid	Daptomycin	Oritravicin
Quinupristin-dalfopristin <sup>1</sup>	Tigecyclin <sup>2</sup>	Ceftobiprol <sup>5</sup>
	Nitrofurantoin <sup>3</sup>	Ceftarolon <sup>5</sup>
	Fosfomycin <sup>3</sup>	
	Doxycyclin <sup>4</sup> , Minocyclin <sup>4</sup>	
	Fluorochinolone <sup>4</sup>	
	Rifampicin <sup>4</sup>	
	Chloramphenicol	

FDA : Food and Drug Administration (USA), Zulassungsbehörde für Medikamenten

<sup>1</sup> Nur *E. faecium*

<sup>2</sup> Nicht als Monotherapie empfohlen

<sup>3</sup> Nur bei unkompliziertem Harnwegsinfekt (Zystitis)

<sup>4</sup> Nur als Teil einer kombinierten Behandlung und mit nachgewiesener Empfindlichkeit

<sup>5</sup> Nur *E. faecalis*

### Schlussfolgerung

Die Ausbreitungsfähigkeit der VRE, die Schwierigkeit der Behandlung von potentiell gefährlichen Infektionen, die VRE verursachen können und die Befürchtung des Resistenzgentransfers auf pathogenere Bakterien motivieren die Einführung von strikten Präventionsmassnahmen. Im Spital werden Träger isoliert. Kontakte von Trägern werden mittels PCR oder Kultur aus Rektalabstrichen oder Stuhl gescreent und bis zum Nachweis von drei negativen Resultaten in zwei Wochen Abstand in Quarantäne gesetzt.

### Literatur

- [1] Leclercq R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 224-231.
- [2] Werner G et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Eurosurv 2008; 13: 1-11.
- [3] Arias CA et al. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 555-562.

### Kontaktpersonen

Prof. Nicolas Troillet

Dr. Frank Bally

nicolas.troillet@hopitalvs.ch

frank.bally@hopitalvs.ch