

CIDiC-Symposium

VRE - aktuelle Entwicklung

04.03.2017



- Priority Pathogens List for R&D of new Antibiotics

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae^{*}, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant





- Priority Pathogens List for R&D of new Antibiotics

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae^{*}, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

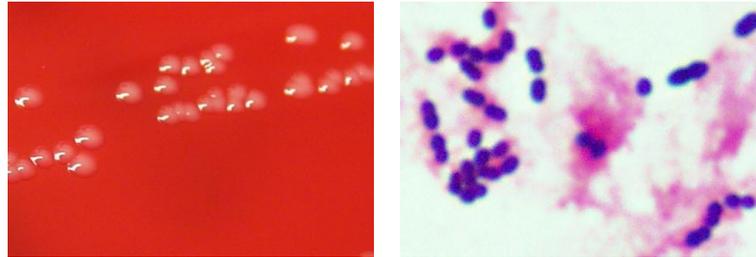
Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant



- Gram-positive Kettenkokken (D-Streptokokken)



- Teil der physiologischen Colon-Flora (Säugetiere, Vögel)
 - Befundinterpretation
 - Selektion/Ersatzflora (Cephalosporine)
- Als Krankheitserreger
 - *Enterococcus faecalis* (~ 90%) und *Enterococcus faecium* (~ 10%)
 - Weitere *Enterococcus spp.* untergeordnet
- Infektionen i. d. R. endogen!

Enterococcus spp.

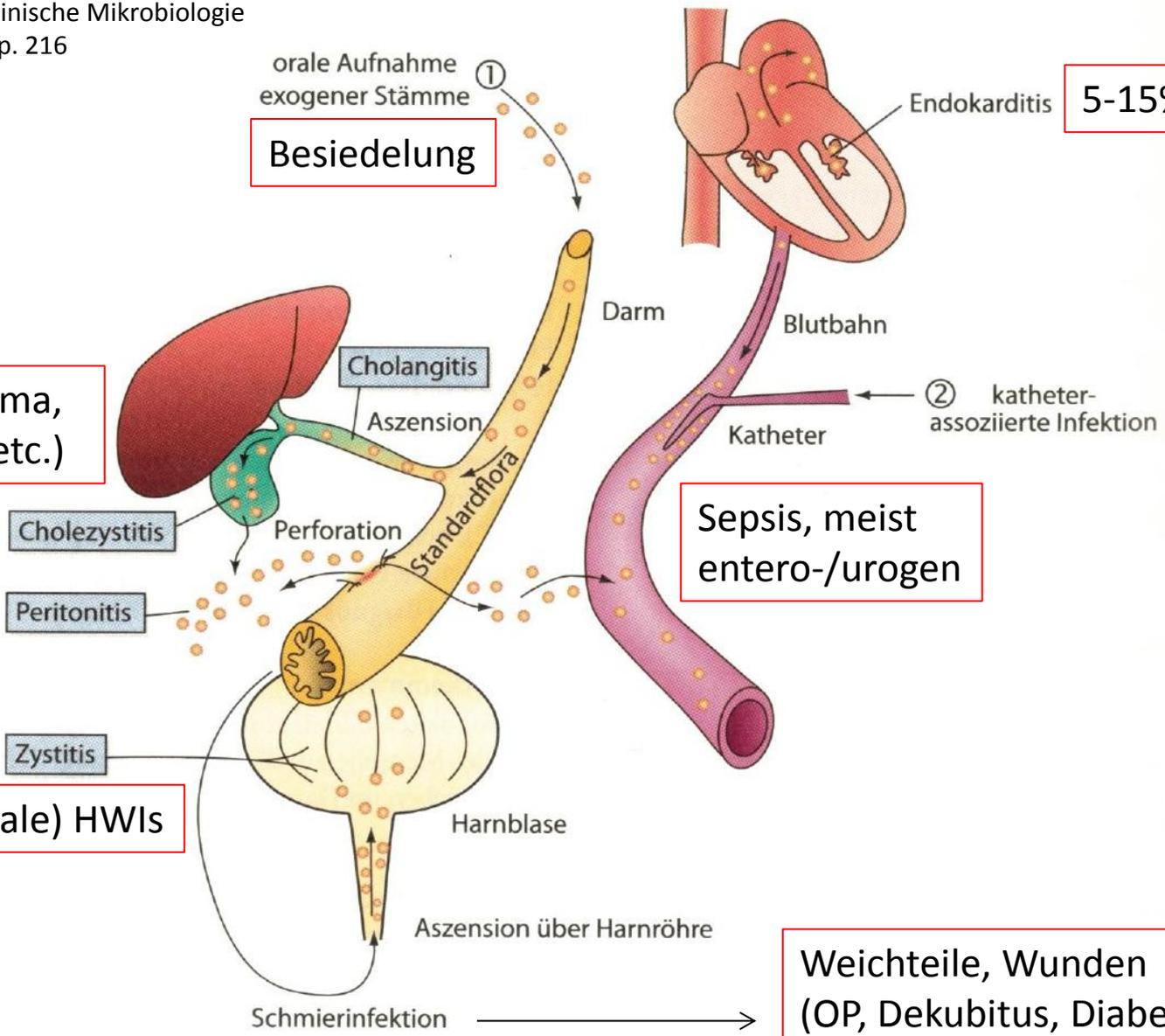


Suerbaum et al. (2012) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 7. Auflage, p. 216

Abdomen (OP/Trauma, Peritoneal-Dialyse etc.)

5-15%

orale Aufnahme exogener Stämme
Besiedelung



Sepsis, meist entero-/urogen

(Nosokomiale) HWIs

Weichteile, Wunden (OP, Dekubitus, Diabetes)

- *vanA*
 - Europaweit häufigste Variante
 - Resistenz gegen Vancomycin **und** Teicoplanin
- *vanB*
 - (Low level-)Resistenz gegen Vancomycin, Teicoplanin i. d. R. suszeptibel
 - Diagnostische Limitation: Vancomycin-MHK (Vitek 2.0, E-Tests)
 - Chromogener VRE-Screening-Agar
- Resistenznachweis (Isolat); Schnelltest (Direktmaterial)

Enterococcus faecium (VRE)
auf VRE-Screening-Agar →



- Zahl von VRE-Isolaten zugenommen seit 02/2016
 - Besiedelungen/Screenings; teils klinisch relevante Materialien
- Epidemiologische Analysen (Typisierung, Patientenbewegungen)
 - Insbesondere *vanB*; eher polyklonal
 - Eintrag von außen und/oder zirkulierende Stämme?
 - Rückblickend auch vor 02/2016 (konservierte Isolate)
- Hygiene?

- Zahl von VRE-Isolaten zugenommen seit 02/2016
 - Besiedelungen/Screenings; teils klinisch relevante Materialien
- Epidemiologische Analysen (Typisierung, Patientenbewegungen)
 - Insbesondere *vanB*; eher polyklonal
 - Eintrag von außen und/oder zirkulierende Stämme?
 - Rückblickend auch vor 02/2016 (konservierte Isolate)
- Hygiene?
 - Keine **generelle** Empfehlung für Isolation
 - “Only low-level evidence is available for the interventions studied to date, and most of the recommendations [...] can be characterized as **expert opinion**. As a rule, VRE are **not highly pathogenic**; they tend to have high rates of colonization, but low rates of infection. [...] administration of **antibiotics** and immunosuppressants, prior **hospitalization**, **diarrhea**, **intubation**, and other invasive treatments. [...] **hematology/oncology** wards, **liver transplantation** wards, **dialysis** units, and **neonatology** wards.”

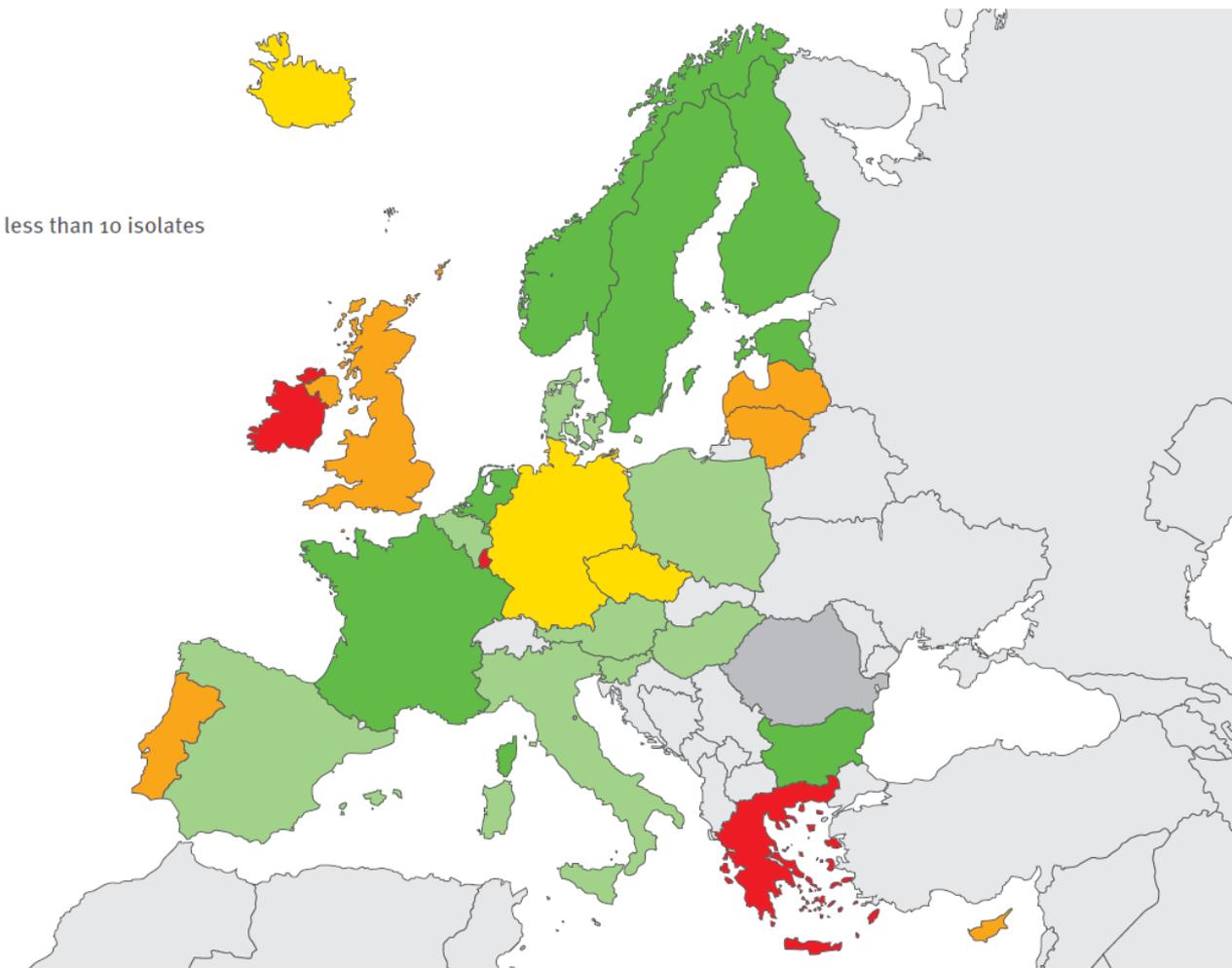
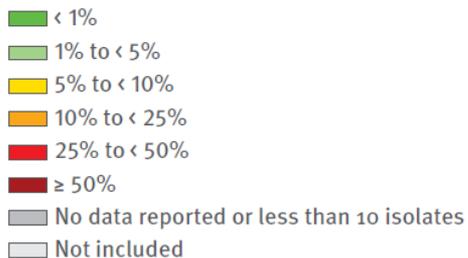
Mutters NT et al. (2013) Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. Dtsch Arztebl Int 110(43):725-731.

- Übertragung
 - Direkter/indirekter Kontakt (Hände, kontaminierte Gegenstände)
- Isolation
 - Einzelzimmer für infizierte/kolonisierte Patienten
 - Kohortierung (*vanA* bzw. *vanB*)
 - Einmalhandschuhe, Kittel, hygienische Händedesinfektion
 - Keine Maske (ggfs. bei Infektion/Besiedelung im Respirationstrakt)
- Entisolierung:
 - 3 negative Stuhlproben/Rektalabstriche
 - 3 Tage Abstand zur letzten Antibiose
 - Ggf. 3 negative Abstriche aus betroffenem Material (Wunde?)
 - 1mal pro Woche Abstrichkontrollen
- Eine Sanierung von Keimträgern ist nicht möglich!



2009

Invasive Isolate: *Enterococcus faecium* (VRE)



Non-visible countries

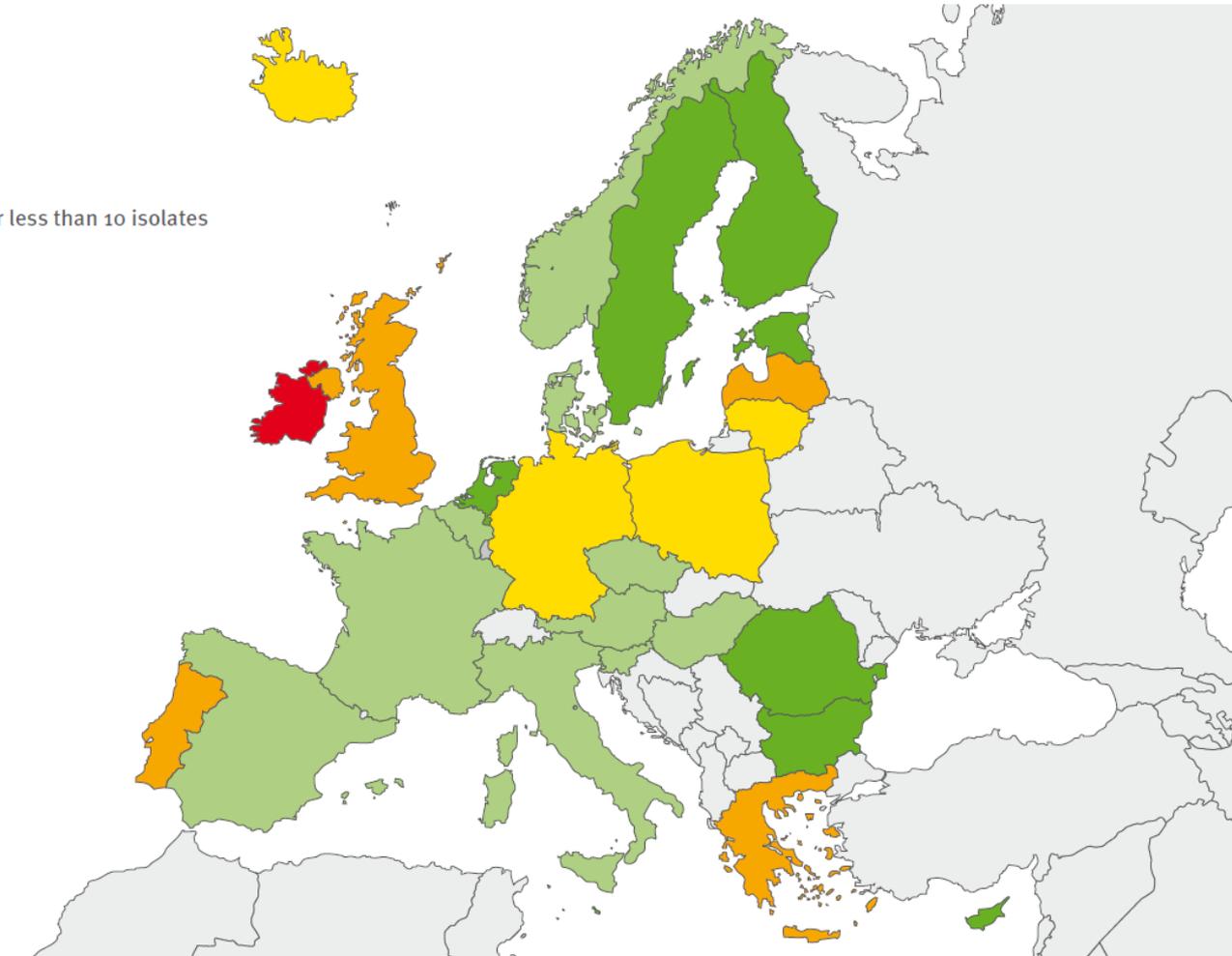
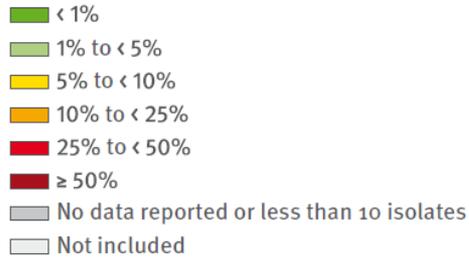
■ Luxembourg

■ Malta

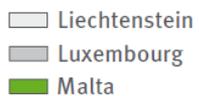


2010

Invasive Isolate: *Enterococcus faecium* (VRE)



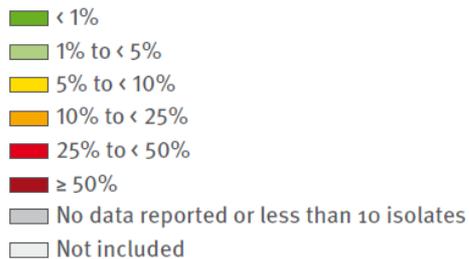
Non-visible countries



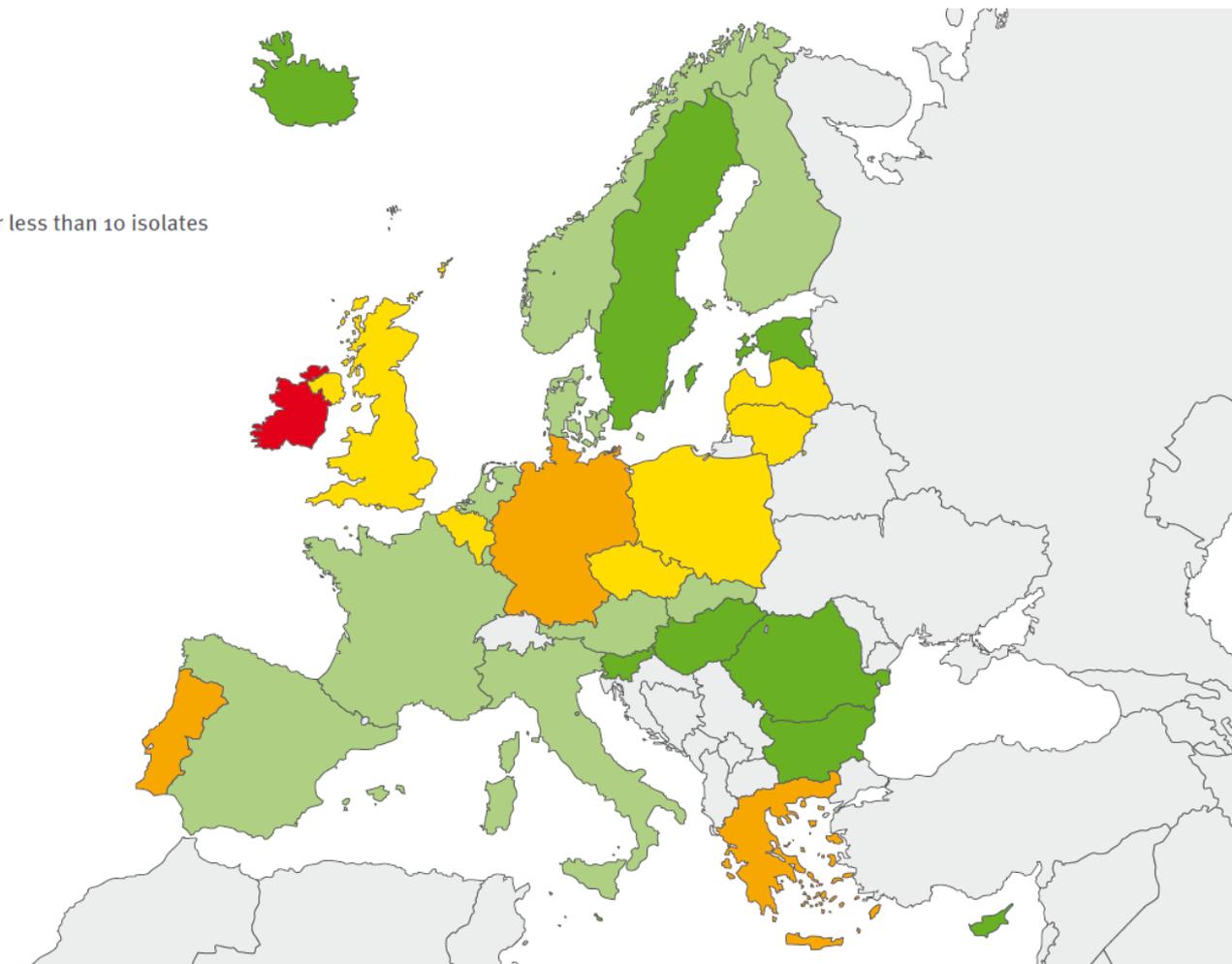
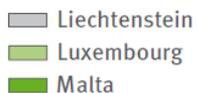


2011

Invasive Isolate: *Enterococcus faecium* (VRE)



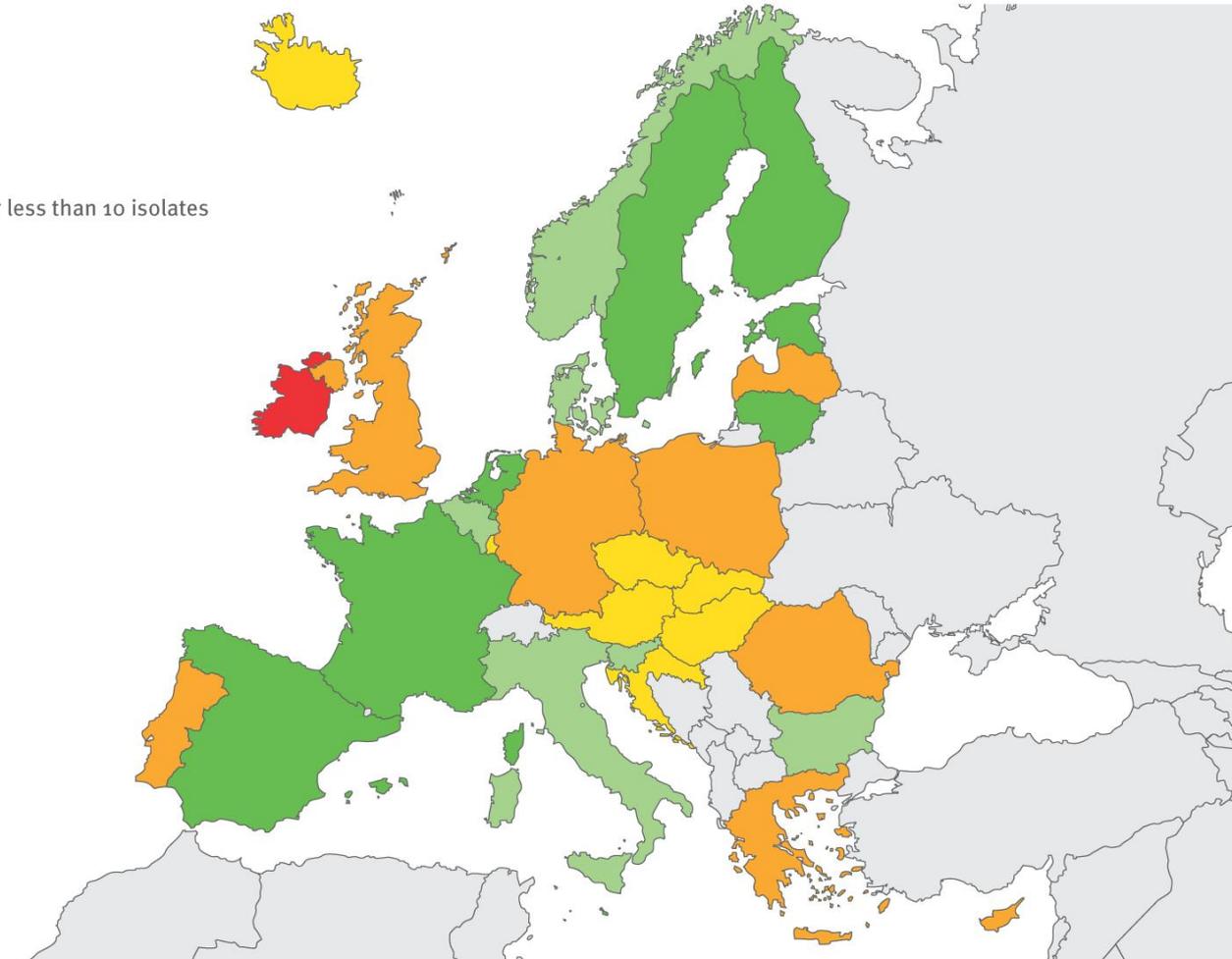
Non-visible countries





2013

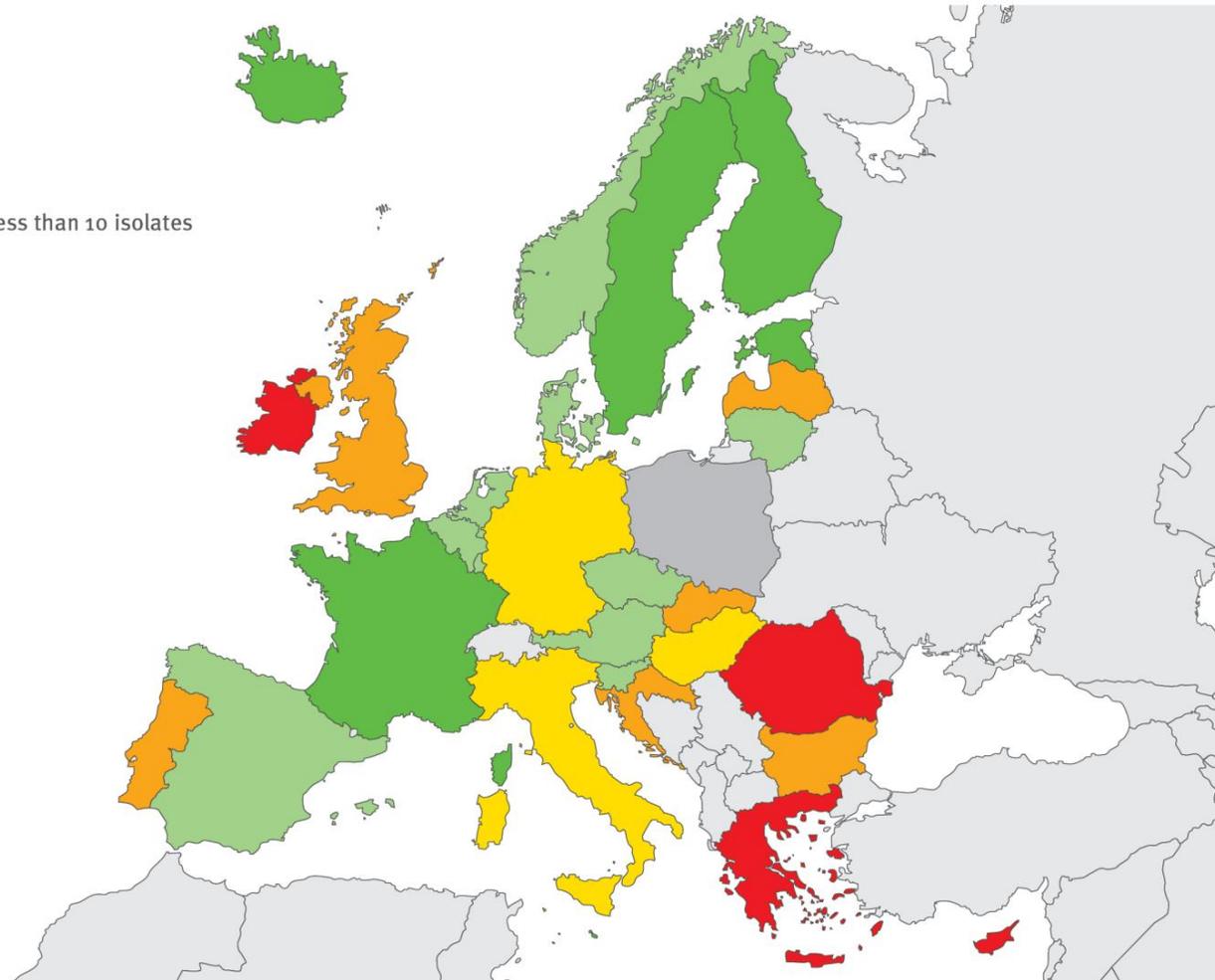
Invasive Isolate: *Enterococcus faecium* (VRE)





2014

Invasive Isolate: *Enterococcus faecium* (VRE)



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

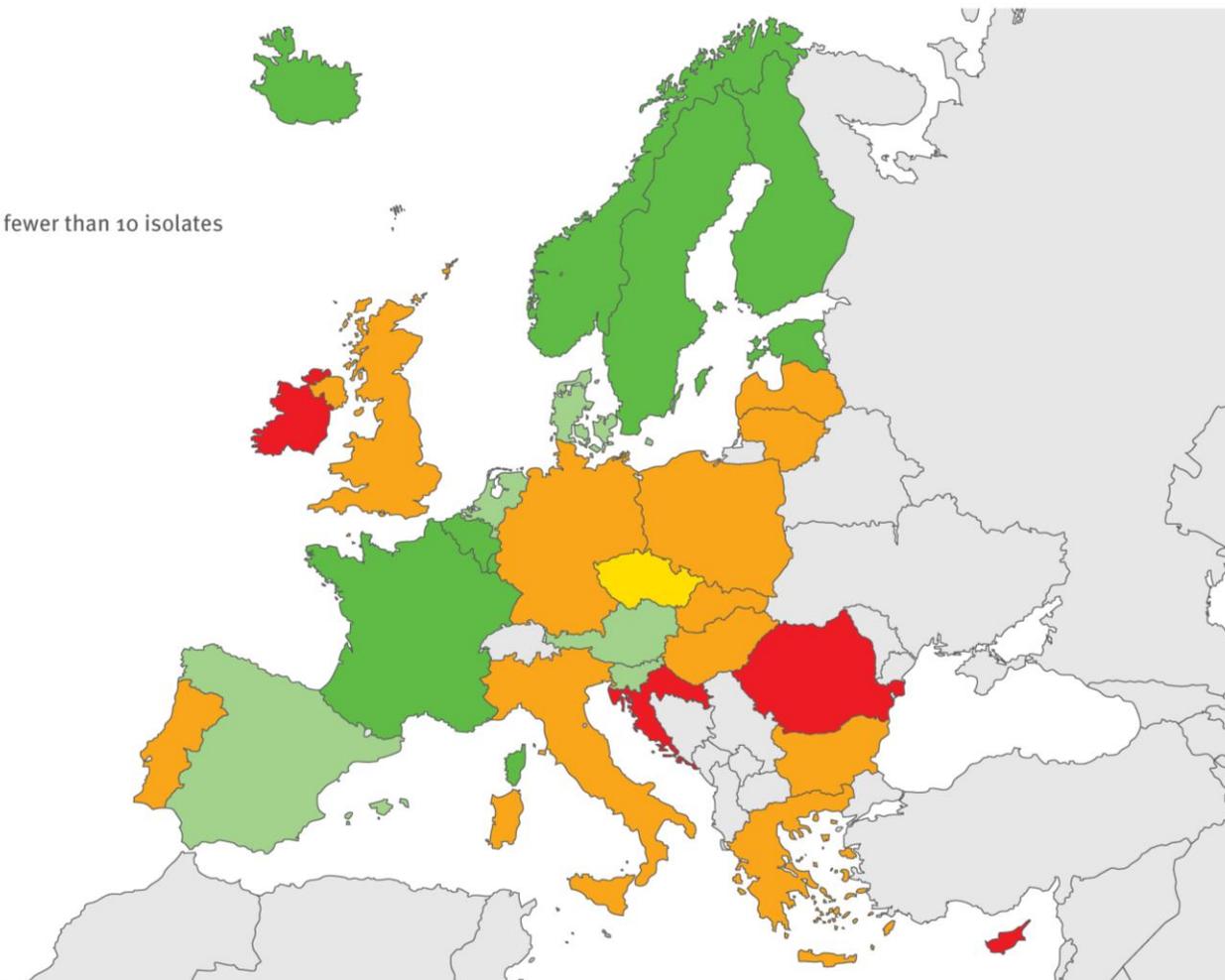


2015

Invasive Isolate: *Enterococcus faecium* (VRE)



Non-visible countries



J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 40–47

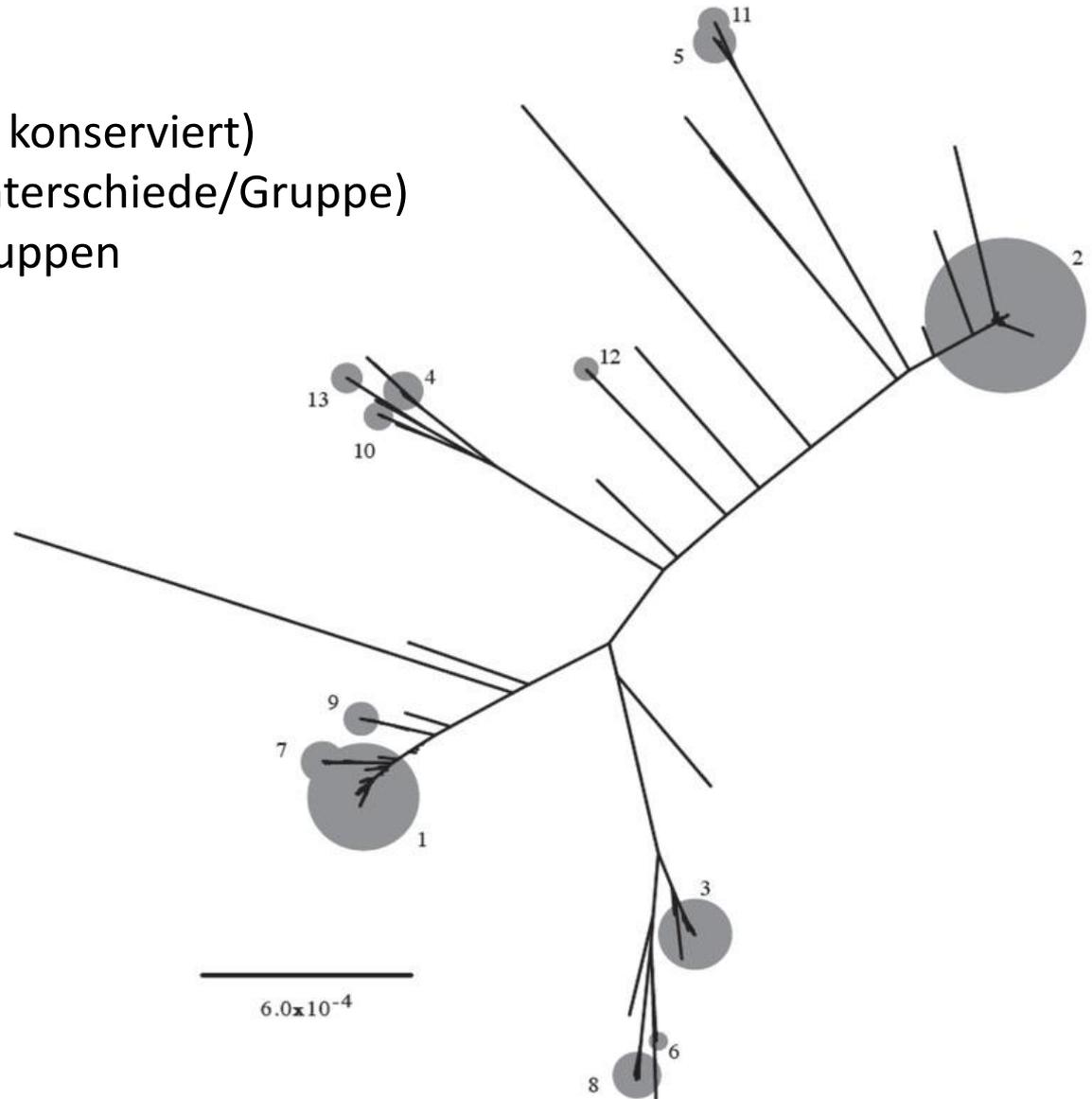
doi:10.1093/jac/dkw360 Advance Access publication 7 September 2016

Genomic analysis of 495 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* reveals broad dissemination of a *vanA* plasmid in more than 19 clones from Copenhagen, Denmark

Mette Pinholt^{1,2*}, Heidi Gumpert¹, Sion Bayliss³, Jesper B. Nielsen¹, Veronika Vorobieva⁴, Michael Pedersen⁵, Edward Feil³, Peder Worning¹ and Henrik Westh^{1,2}

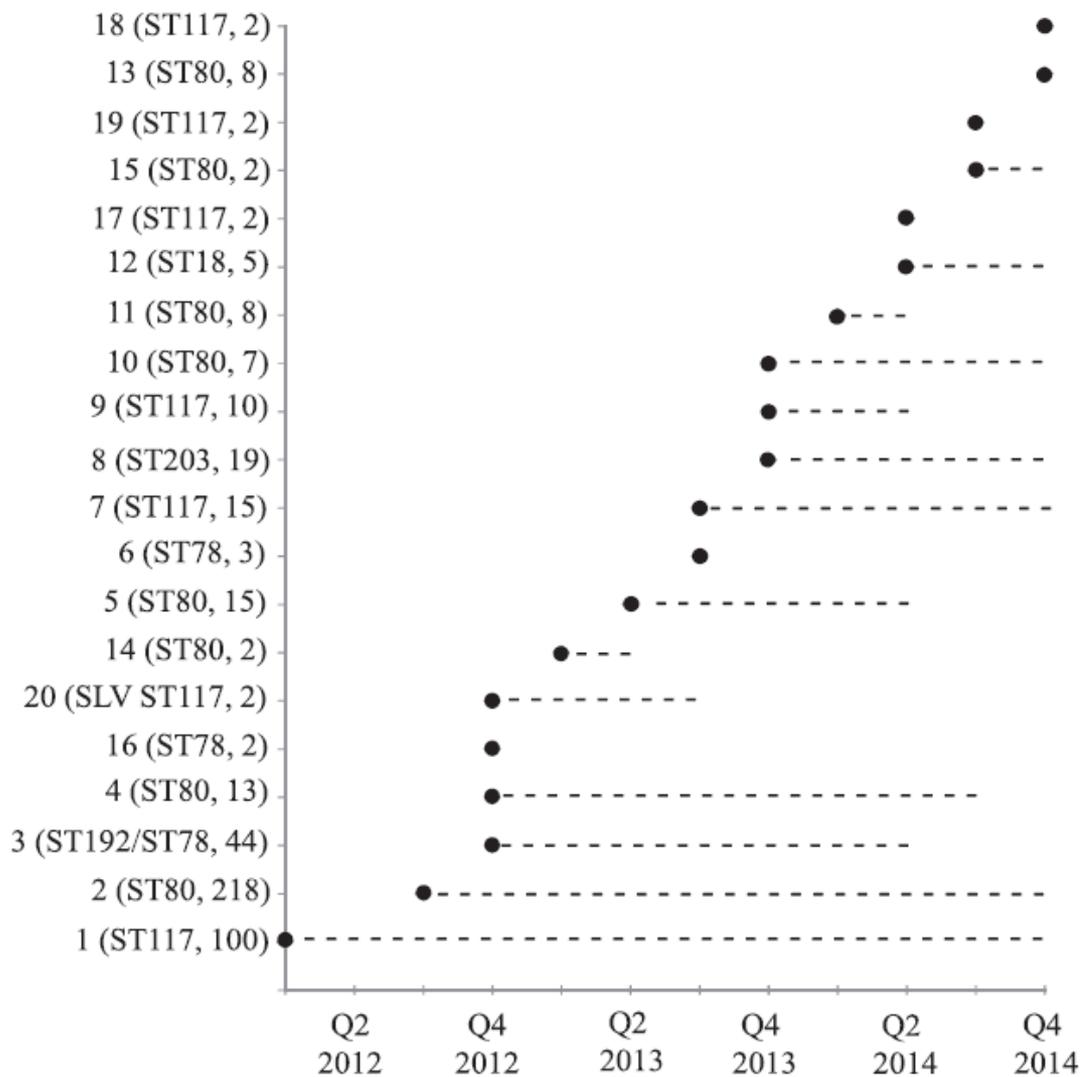
- Region Kopenhagen:
 - 1,7 Mio. Einwohner
 - 12 öffentliche Kliniken
 - 3 zuständige mikrobiologische Abteilungen
- Zunahme von *Enterococcus faecium* (VRE)
 - 894 Patienten von 2012 (n = 22) bis 2014 (n = 602)
 - 55% von Screenings
 - 6% von BSI
 - Zeitlicher Zusammenhang zu Ausbruch mit *Clostridium difficile*
 - Vancomycin-Verbrauch von 2008 bis 2013
- 495 Isolate sequenziert (WGS)
 - Proben von 55% der VRE-Patienten
 - Nur *vanA* einbezogen

- Phylogenie:
 - 1119 core genes (99% konserviert)
 - SNP-Analyse (≤ 400 Unterschiede/Gruppe)
 - 13 Haupt-, 7 Nebengruppen





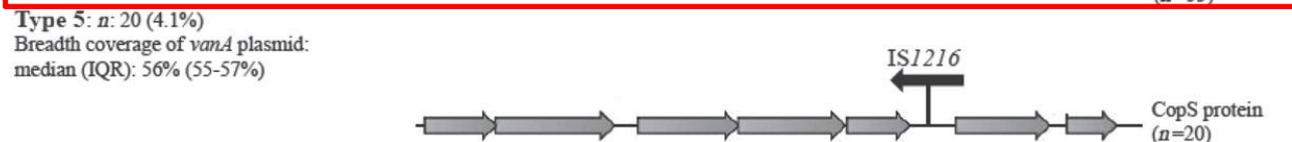
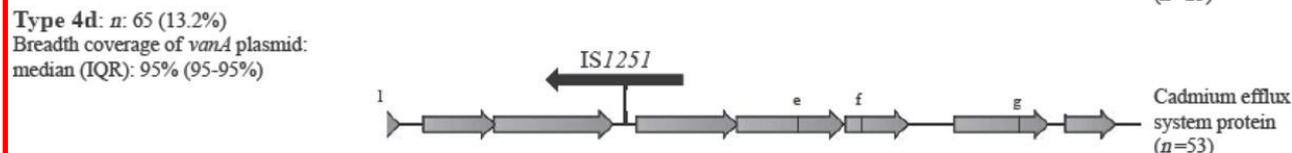
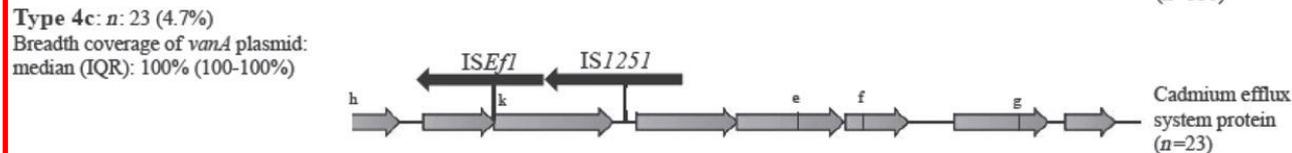
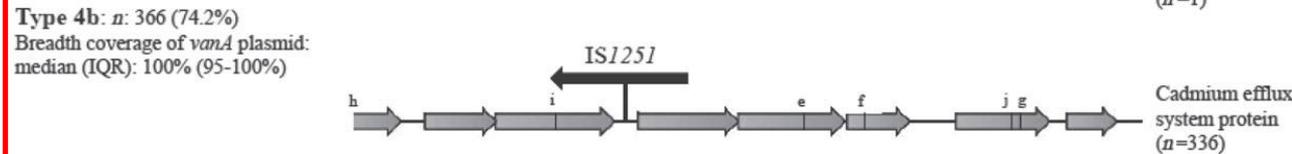
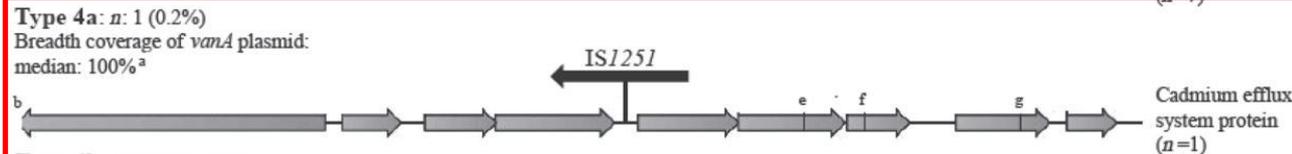
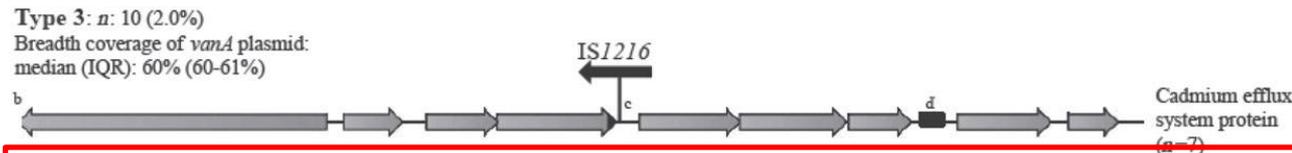
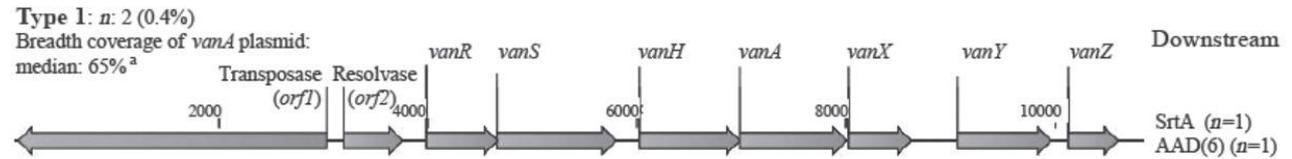
Group (ST, number of isolates)



Group	Count	ST	Tn1546-like type
1	100	117	T1,T2,T3,T4 ^a
2	218	80	T4
3	44	192/78	T2,T3,T4 ^b
4	13	80	T2, T4 ^c
5	15	80	T4
6	3	78	T4
7	15	117	T4
8	19	203	T5
9	10	117	T3, T4 ^d
10	7	80	T4
11	8	80	T4
12	5	18	T4
13	8	80	T4

Type 4

- IS1251 Transposase
- Dominanter Typ
- 92%

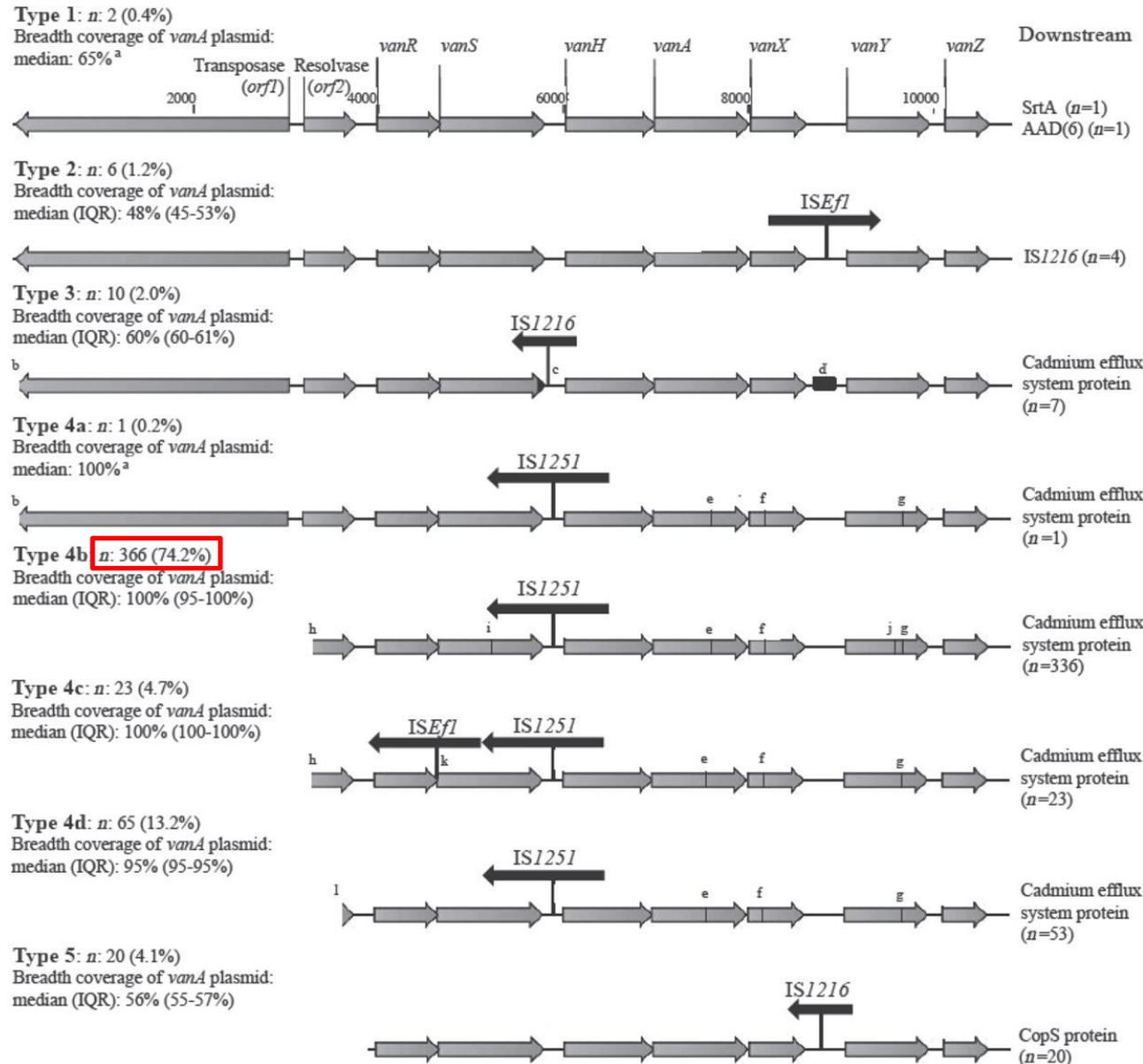


Type 4

- IS1251 Transposase
- Dominanter Typ
- 92%

Type 4b

- Dominanter Subtyp
- 74,2%



Type 4

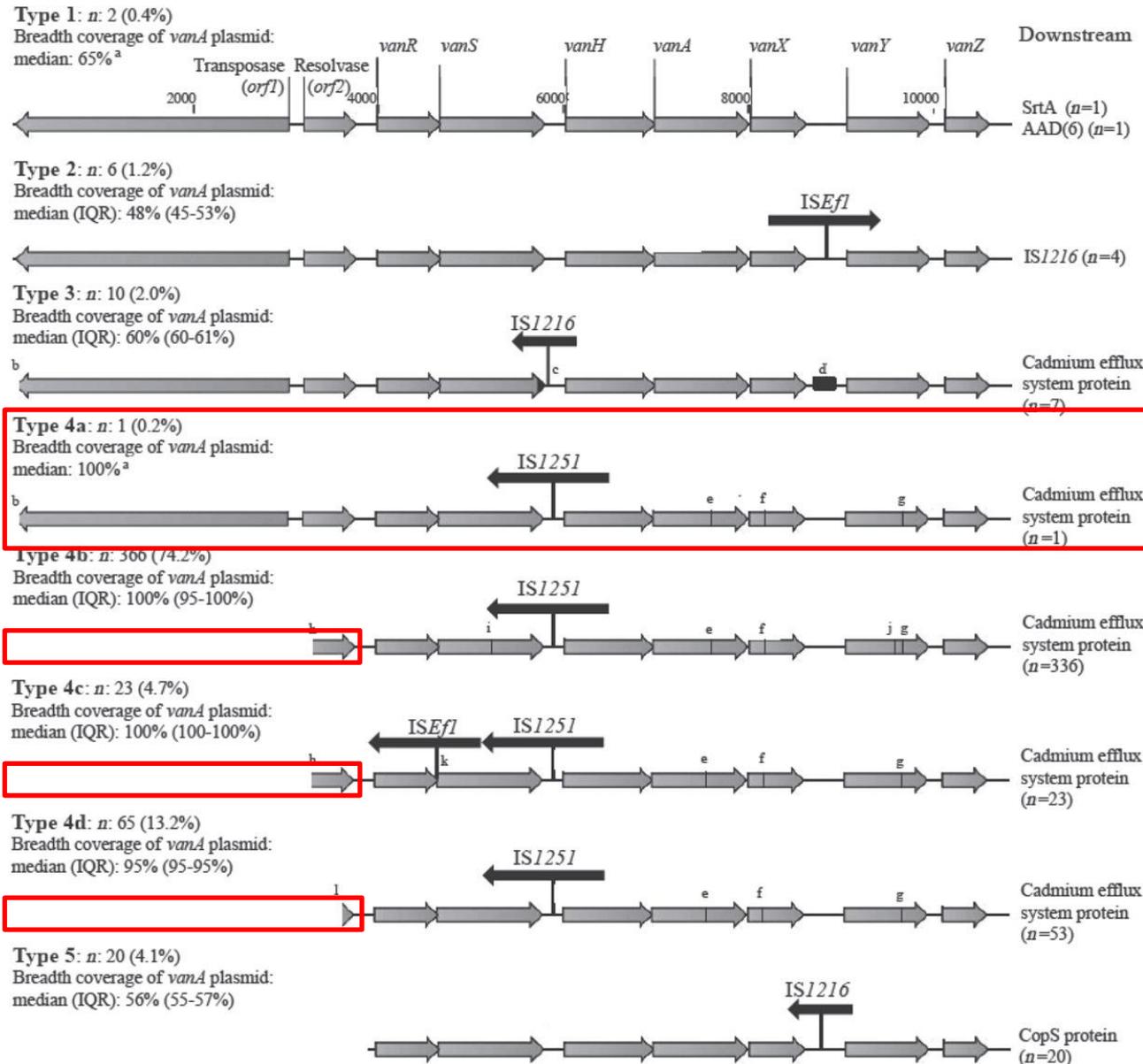
- IS1251 Transposase
- Dominanter Typ
- 92%

Type 4b

- Dominanter Subtyp
- 74,2%

Type 4a

- Vorläufer



- *vanA*-Plasmid mit Tn1546-like Transposon (Typ 4 mit 92%)
 - Krankenhaus-adaptierte Populationen (VSE) via horizontalem Gentransfer
 - Gruppenübergreifende Ausbreitung
 - (Poly-)Klonale Expansion
- Ausbreitung innerhalb/zwischen Stationen und Krankenhäusern
 - Krankentransporte

- Konsequente Isolation und Hygienemaßnahmen
- Ggfs. Diagnostik-Anpassung (*vanB*)
- Verbreitung von VRE?
 - Polyklonal
 - Mobile Elemente (horizontaler Gentransfer)

- Konsequente Isolation und Hygienemaßnahmen
- Ggfs. Diagnostik-Anpassung (*vanB*)
- Verbreitung von VRE?
 - Polyklonal
 - Mobile Elemente (horizontaler Gentransfer)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!